Pharmazeutische Chemie

Versuche zur Darstellung von Abführmitteln

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Philosophischen und Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität
zu Münster

vorgelegt von

Friedrich Brauch

aus Böbingen (Pfalz)

1938

Druck: Heinrich Pöppinghaus o. H.-G., Bochum-Langendreer

Tag der mündlichen Prüfung: 24. November 1937.

Dekan: Herr Prof. Dr. K r a t z e r.

Berichterstatter: Herr Prof. Dr. K a u f m a n n.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Einleitung.

Abführmittel gehören zu den ältesten Heilmitteln. Anfangs verwandte man ausschließlich natürliche Drogen, die sich auch heute noch in beträchtlicher Zahl im Arzneischatz gehalten haben. Dann folgten die salinischen Abführmittel, denen schließlich synthetische Präparate zur Seite traten. Es ist aber nicht zu verkennen, daß die Arzneimittelsynthese auf diesem Gebiete erst geringe Erfolge aufzuweisen hat. Ihre intensive Durchforschung ist daher dringend notwendig.

Da bei abführend wirkenden Stoffen wie bei anderen Gruppen von Heilmitteln, z. B. den Schlafmitteln, Gewöhnung eintritt, müssen sie in genügender Auswahl zur Verfügung stehen. Ihre Einteilung in bestimmte Gruppen ist nicht leicht. Früher nannte man die schwachwirkenden Mittel Aperitiva. Mit steigender Wirksamkeit folgten dann die Lenitiva, dann die Laxantia oder Purgantia und schließlich die stark wirkenden, die als Drastica bezeichnet wurden. Diese Einteilung, die nach heutigen Gesichtspunkten nicht mehr zutreffend ist, erscheint willkürlich, da die Wirkung natürlich von der Größe der Dosen abhängt. Ein Mittel, das in kleiner Dosierung einer der zuerst aufgeführten Bezeichnungen entspricht, kann, in großen Mengen genommen, ein Drasticum werden.

Die Wirkung eines Abführmittels kommt entweder durch Veränderung des Wasserhaushaltes im Darm und den angrenzenden Organen zustande, also durch Störungen osmotischer Verhältnisse im ganzen Darm, oder durch nervöse Einflüsse, die eine vermehrte

Peristaltik zur Folge haben. Eine Kombination beider Wirkungen ist möglich.

Reizwirkungen, die zu beschleunigter Peristaltik führen, sind selten. So ist die Diarrhöe beispielsweise ein regelmäßiges Symptom bei Vergiftungen mit reizenden und ätzenden Stoffen. Ein Abführmittel liegt nur dann vor, wenn die Wirkung dosierbar und einigermaßen mild ist und wenn die Reizung auf die Oberfläche der Schleimhäute beschränkt bleibt und reversibel ist. Ob der Angriffspunkt stets ausschließlich in der Darmwand liegt, oder ob einzelne Stoffe gleichzeitig einen spezifischen Einfluß auf entferntere, die Darmbewegung dirigierende Nervenapparate haben, ist eine offene Frage.

Die durch ein Laxans hervorgerufenen Darmentleerungen sind von lockerer Konsistenz als die normalen. Es ist dies eine Folge der verstärkten Peristaltik im Dickdarm. Der Inhalt des Dünndarmes ist immer flüssig und leicht beweglich. Im Dickdarm dagegen wird die Passage deutlich verlangsamt. Hier wird Wasser resorbiert und der flüssige Inhalt zu festen Exkrementen eingedickt. An dieser Stelle entstehen die ersten Widerstände. Denn der Transport der festen Massen erfordert kräftige Kontraktionen des Darmes.

Der Dickdarm bildet daher den wichtigsten Angriffspunkt für die meisten Abführmittel.

Wird der Aufenthalt in diesem Darmabschnitt abgekürzt, so wird die Eindickung verhindert, und die Entleerungen bekommen Ähnlichkeit mit dem Inhalt des Dünndarmes, sie werden halbfest oder ganz flüssig und enthalten dann 80—90% Wasser anstatt 50% der normalen Exkremente und zugleich weit mehr Kochsalz als diese. Dieses Kochsalz stammt aus der Galle, dem Pankreas und dem Darmsaft.

Von den Mitteln, welche in den letzten Jahrzehnten die organische Chemie dem Arzneischatz zur Verfügung gestellt hat, muß man also verlangen, daß sie entweder die Peristaltik des Darmes unmittelbar anregen und beschleunigen, oder daß sie — sei es durch Einschränkung der normalen Resorption oder durch eine Steigerung der Darmsekretion über das Maß der Resorption hinaus — den Inhalt des Darmes flüssig und voluminös erhalten und dadurch die Peristaltik mittelbar erhöhen. Für den Enderfolg lassen sich diese Umstände nicht scharf voneinander trennen, denn abnorm beschleunigte Peristaltik läßt dem Darm keine Zeit, seinen Inhalt durch Resorption von Flüssigkeit einzudicken; umgekehrt löst abnorme Flüssigkeitsansammlung im Darm reflektorisch lebhafte Peristaltik aus.

Ferner darf ein gutes Abführmittel, wie bereits erwähnt, die Magenschleimhaut nicht merklich angreifen. Es muß also vor allem erst im Darm wirksam, d. h. nur unter dem Einfluß besonderer, erst im Darm sich einstellender Bedingungen, zu einem die Peristaltik oder die Sekretion anregenden Stoffe werden. Je nachdem sich nun solche Bedingungen für die fragliche Substanz im Dünndarm oder erst im Dickdarm finden, wird auch ihre erregende d. h. abführende Wirkung bereits im Dünndarm oder erst im Dickdarm eintreten.

Nach H. H. Meyer und R. Gottlieb[1]) sind als solche Bedingungen im Dünndarm außer dem alkalischen Darmsekret die Galle und das fettspaltende Pankreasferment, im Kolon die durch Fäulnisbakterien bedingten chemischen Umsetzungen, namentlich Reduktionen, anzusehen. Bei Mangel an Galle im Darm bleiben die öligen und harzigen sowie auch die Anthrachinonabkömmlinge

1) H. H. Meyer u. R. Gottlieb: Die experimentelle Pharmakologie als Grundlage d. Arzneibehandlung. Verlag Urban & Schwarzenberg, Berlin 1933, S. 232.

unwirksam. Da diese Wirkungen sich sämtlich von der Oberfläche der Darmschleimhaut aus abspielen, so wird der Erfolg der Mittel von ihrer flächenhaften Ausbreitung im Darm bedingt sein. Es folgt daraus, daß die Mittel schwer oder garnicht resorbierbar sein dürfen und daß sie wenigstens durch den größten Teil des Dünndarmes oder bis in das Kolon gelangen. Nach diesen Gesichtspunkten lassen sich die Abführmittel in folgende Gruppen einteilen:

1.) Mittel mit resorptionshindernder oder auch sekretionsfördernder Wirkung.

Hierher gehören osmotisch wirksame Stoffe, schwer resorbierbare Salze, Zucker und teilweise auch Kalomel. Die Wirkung tritt bei diesen Mitteln je nach den Umständen und der angewandten Konzentration in 1—20 Stunden unter Kollern, aber ohne erhebliche Kolik ein. Ferner gehören dazu noch Fette, in großer Menge verabreicht, oder emulgiertes Mineralöl (Paraffin), das, ohne Abführmittel verwandt, die Gleitfähigkeit des Kotes erhöht.

2.) Mittel mit vorwiegend motorischer Wirkung auf den Dünndarm, z. B. Colocynthin, Harzsäuren und Kalomel. Die Wirkung tritt hier bereits nach 2—6 Stunden ein, wobei auch häufig kolikartige Schmerzen auftreten.

3.) Mittel mit motorischer Wirkung auf den Dickdarm.

Hierhin gehören Schwefel, Anthracenderivate, Phenolphthalein und Gallensäure. Bei diesen Mitteln tritt die erwünschte Wirkung in etwa 10—15 Std. ein. Es treten jedoch auch hier häufig kolikartige Schmerzen auf.

Es ist interessant, die Wirkungsweise dieser Mittel untereinander zu vergleichen und gegenüberzustellen. Die zur Gruppe der resorptionshindernden Mittel gehörenden

salinischen Laxantien werden nur schwer resorbiert. Da sie, entsprechend ihrem Wasseranziehungsvermögen, auch das Lösungswasser festzuhalten und zu vermehren trachten, hindern sie die Flüssigkeit, mit der sie eingeführt werden oder die sie als Sekrete im Dünndarm antreffen und gleichsam abfangen, an der Resorption. Somit entsteht eine Ansammlung größerer Flüssigkeitsmengen im Darm, die bis in das Kolon und das Rektum gelangen und dann Durchfall erzeugen. Unterstützt und gesteigert wird diese Wirkung noch durch vermehrte Darmsekretion infolge reflektorischer Dünndarmdrüsenerregung durch die konzentrierte Salzlösung. Nach diesem Typus wirken vor allem Sulfate, Glaubersalz und Bittersalz.

Für das Verhalten und die Wirkung der Salzlösung im Darm ist ihre Konzentration von großer Wichtigkeit. Wenn sie hoch ist, bindet die Salzlösung große Mengen der allmählich sezernierten Verdauungssäfte, und zwar solange, bis die Salzkonzentration gesunken ist. Dann ist das Wasserbindungsvermögen erschöpft und damit die Resorptionsbehinderung aufgehoben. Von der verdünnten Lösung wird ein Teil resorbiert und gelangt in die Blutbahn. Der weitaus größte Teil wird jedoch diarrhöisch aus dem Darm entleert. Da die Verdünnung der Salzlösung, d. h. die Zunahme des Volumens der Flüssigkeit im Darm, lediglich durch die allmähliche Darmsaftsekretion zustande kommt, dauert es meist viele Stunden, bis die Menge genügend groß ist, um diarrhöische Entleerungen zu veranlassen. Der Erfolg tritt also unter Umständen nur dann ein, wenn der Darm genügend Sekret zu liefern vermag. Dies ist aber wiederum von dem Wassergehalt des Blutes und der Gewebe abhängig. Durch Tierversuche hat man festgestellt, daß eine konzentrierte Glaubersalz-Lösung keine abführende Wirkung hat, wenn man das Tier vor der Applikation 1—2 Tage dursten ließ. Gibt man nun eine verdünnte (2—5%ige) Salzlösung, so hält diese das Darm-

sekret nicht fest, verliert sogar etwas, weil ein Teil der verdünnten Lösung der Resorption unterliegt. Ist die eingeführte Menge an sich groß genug, so gelangt der unresorbierte Teil ohne Aufenthalt bis in das Kolon und veranlaßt dort Diarrhöe.

Der Erfolg ist also durchaus verschieden. Es besteht die Gefahr, daß diese Mittel in zu großer Dosierung und Konzentration eingenommen werden. Da der Dünndarm teils mehr, teils weniger Nahrungsmaterial führt, so muß natürlich eine beschleunigte Entleerung und Resorptionsbehinderung auch die Ausnutzung der Nahrung beeinträchtigen, und zwar besonders die Ausnutzung der Fette, die beim Gebrauch von Bittersalz auch durch Bildung unlöslicher und daher unresorbierbarer Magnesiafettsäureseifen herabgesetzt wird. Als bestes Laxans dieser Gruppe läßt sich wohl das in Wasser fast unlösliche Magnesiumoxyd bezeichnen, das im Darm in das abführende Magnesiumbicarbonat verwandelt wird. Seine Geschmacklosigkeit gestattet die Applikation auch bei sehr empfindlichen Personen und bei Kindern.

K a l o m e l, das zur Gruppe der dünndarmerregenden Mittel gehört, geht in Berührung mit alkalischen Gewebesäften langsam in resorbierbare Mercuroverbindungen über, die zunächst örtlich in der Darmschleimhaut wirksam werden und neben einer Hemmung der Chylusresorption eine kräftige Anregung der Peristaltik an allen vom Kalomel berührten Darmteilen, namentlich am Dünndarm, verursachen.

Man darf Kalomel, dem eine desinfizierende Eigenschaft nicht abgesprochen werden kann, als gutes Laxans bezeichnen, wenn es in mäßigen Dosen (0,05—0,03 g bei Erwachsenen) gegeben wird. Die Entleerung des Darmes pflegt meistens ohne Schmerzen vor sich zu gehen. Voraussetzung und Bedingung einer ungefährlichen Kalomelwirkung ist eine rasche und vollständige Entleerung des

Darmes. Handelt es sich um eine Verstopfung, die durch eine peritonische Darmlähmung oder durch Darmverschluß bedingt ist, so wird das Kalomel zu einem gefährlichen Gift. Es wird nach und nach vollständig gelöst, resorbiert und zu Mercuriverbindungen oxydiert. In diesem Falle verursacht es die gleichen schweren und meist tödlichen Vergiftungserscheinungen wie das Sublimat. Außerdem ist bei der Anwendung von Kalomel die gleichzeitige Darreichung von Jodalkalien zu vermeiden, weil sich beim Zusammentreffen beider Substanzen im Gewebe ätzendes Quecksilberjodid bildet.

Kalomel verursacht zunächst Wasserabgabe des Blutes in den Darm. Die damit eingeleitete Flüssigkeitsbewegung aus den Geweben bewirkt wahrscheinlich die meist nach 24—36 Stunden einsetzende Steigerung der Diurese[2]). Die gleiche Wirkung gilt auch für Gutti und Koloquinthen.

Neutrale Fette durchwandern den Magen fast unzersetzt, werden aber im Dünndarm verseift. Die aus den tierischen und den meisten Pflanzenfetten entstehenden Seifen üben auf die Darmschleimhaut einen sehr schwachen Reiz aus, der nur bei beträchtlichen Mengen des eingeführten Fettes zu beschleunigter Peristaltik führt. Eine spezifische Erregung der Dünndarmperistaltik ruft dagegen die Rizinolsäureseife hervor, die im Darm aus neutralem Rizinusöl entsteht. Das Öl hat einen faden, widerlichen Geschmack und ruft bei manchen Personen Übelkeit hervor. Die Ursache liegt wahrscheinlich in einer, wenn auch geringfügigen Verseifung im Magen. Das Rizinusöl ist ein Öl, das den Magen fast unverändert passiert. Im Darm wird es durch die Alkalien, die Galle und durch den pankreatischen Saft teils gelöst und emulgiert, teils in freie Fettsäure und Glyzerin gespalten und verdaut. Seine Verwertung im Organismus ist aber erschwert, da hoch-

---

2) Fleckseder, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **67**, 409 (1912).

molekulare Oxysäuren körperfremd sind. Es gelangt daher in tiefere Darmabschnitte als die üblichen Nahrungsfette. Das Rizinusöl besteht überwiegend aus dem Glyzerid der Rizinolsäure und enthält auch sonst keine stark wirkenden Stoffe. Die abführende Wirkung hängt nach Buchheim von der freien Rizinolsäure oder ihren Alkaliverbindungen ab, während er ihr Glyzerid und ihren Azetylester unwirksam fand. Die Rizinolsäure besitzt die Eigenschaften eines „scharfen Stoffes" in umso höherem Grade, je reiner sie ist (Buchheim).

H. H. Meyer[3]) hat im wesentlichen die Angaben von Buchheim bestätigt. Er stellte aber auch eine Wirksamkeit des Methyl- und Äthylesters und der aus ihnen wiedergewonnenen Säure fest[4]). Die freie Säure ruft bei Menschen leichter als das Rizinusöl, nach größeren Gaben sogar konstant, Ekel und Erbrechen hervor[5]).

Das Krotonöl enthält neben freien Fettsäuren das wirksame Krotonharz[6]). Es verursacht an allen Applikationsstellen heftige Reizungen und Entzündungen. In Gaben von 0,02—0,05 g wirkt es bei Menschen als Drasticum. Selbst das durch Alkohol gereinigte geschmack- und geruchlose Öl erzeugt im Darm noch heftige Diarrhöe[7]).

Einige Harzglucoside scheinen ähnlich wie Rizinolsäure zu wirken, so die Harze aus Tubera Jalapae und den Knollen von Exegonium purga. Da jedoch die meisten dieser Mittel aus dem modernen Arzneischatz gestrichen sind, würde es zu weit führen, die Wirkungsweise dieser letztgenannten Stoffe zu betrachten. Anders verhält es sich

---

3) H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **28**, 145 (1891); **38**. 336 (1897).

4) H. Meyer, ebda. **38**, 339 (1897).

5) H. Meyer, ebda. **28**, 150 (1890).

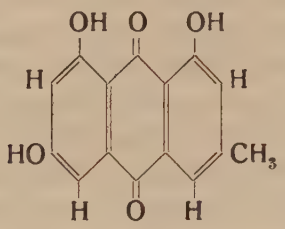
6) R. Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **79**, 138 (1915).

7) Buchheim u. Kirch, Virch. Arch. **12**, (1858).

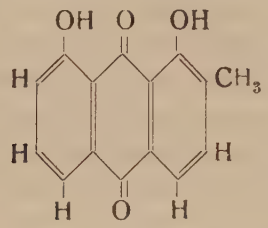
mit dem Paraffinum liquidum, das in neuester Zeit sehr viel gebraucht wird und entweder rein oder mit Zusätzen in Emulsionsform zur Anwendung kommt.

Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht geklärt. Sicherlich gleitet der Faeces infolge der Durchdringung mit dem Paraffinöl leichter, aber auch die Peristaltik wird angeregt, wie durch das Röntgenbild bewiesen wurde. Da der fade, fettige Geschmack jedoch bei vielen Patienten Übelkeit erzeugt, ist das Paraffinöl nicht als ideales Abführmittel anzusprechen. Die im Handel erhältlichen Emulsionen enthalten durchweg andere Laxantia, meist Phenolphthalein.

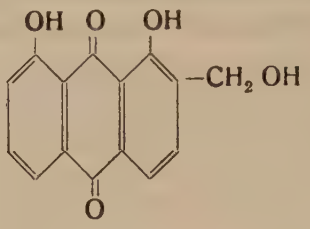
Zu der Gruppe der dickdarmerregenden Mittel gehören vor allen Dingen diejenigen Drogen, die Anthrachinon-Derivate enthalten. Beispiele hierfür sind **Frangulaemodin** (= Trioxymethylanthrachinon),



Chrysophansäure (= Dioxymethylanthrachinon)



und Aloeemodin (= Dioxyoxymethylanthrachinon).



Aus diesen entstehen hydrolytisch oder durch Oxydation verschiedene Oxymethylanthrachinone im Darm [8]). Durch Spaltung erhält man die wirksamen Emodine aus den Glycosiden von Senna, verschiedenen Rhamnusarten und von Rheum.

Die Oxyanthrachinone haben die Eigenschaft, in spezifischer Weise die Peristaltik des Dickdarmes zu erregen, und zwar liegt ihr Angriffspunkt in der Dickdarmschleimhaut selbst [9]), während sie den Dünndarm nicht merklich beeinflussen. Kleine Dosen bewirken daher nur die Entleerung weicher, nicht völlig eingedickter Kotmassen, größere Dosen, die eine stürmische Peristaltik des Kolons veranlassen, starke Diarrhöe. In allen Fällen tritt der Erfolg erst nach 8 oder mehr Std. ein. Begleiterscheinungen sind mehr oder minder heftige Kolikschmerzen.

Aloe ist wegen ihres überaus bitteren Geschmacks nicht sehr beliebt. Wie jedes andere Drasticum der letzten Gruppe wirkt auch sie auf die Organe, die bei der Reizung des Dickdarmes durch sie hyperämisch werden können. Es besteht Gefahr, daß bei einer sehr starken Reizung die vom gleichen Nervenplexus versorgten und so reflektorisch mit den unteren Darmabschnitten verbundenen weiblichen Geschlechtsorgane in Mitleidenschaft gezogen werden.

---

8) Tschirsch, Arch. d. Pharmacie. **237**, 327 (1899); 238 (1900); Pharm. Post Nr. 17—19 (1904).

Dies kann je nach den Umständen eine erwünschte oder unerwünschte Vermehrung der Menstrualblutung oder auch Abortus herbeiführen.

Die gleiche Gefahr besteht bei Überdosierung der anderen Anthrachinon-Drogen wie Sennesblätter, Rhabarber, Faulbaumrinde und Cascara sagrada. Außerdem erzeugen Sennesblätter durch ein in ihnen enthaltenes Harz schon in kleineren Mengen unangenehme Leibschmerzen.

Zu diesen natürlichen Drogen kommen noch einige synthetisch gewonnene Anthrachinonderivate, die sich zum Teil — wie das Istizin (1,8-Dioxyanthrachinon) — gut eingeführt haben.

Eine zufällige Beobachtung führte zu der Erkenntnis, daß auch das Phenolphthalein abführend wirkt[10]). Während es lange Jahre hindurch den Markt beherrschte, mehrten sich nach und nach die Stimmen derjenigen, die diesem Mittel die zuerst behauptete Ungiftigkeit absprachen. Die ganze Frage läßt sich experimentell wohl schwer entscheiden, da Phenolphthalein bei Tieren nicht giftig ist. In der klinischen Literatur sind jedoch Fälle von Vergiftungen nach arzneilichen Dosen veröffentlicht. Als Symptome werden Nierenschädigungen, Kollaps und Herzschwäche angegeben[11]). Nach Fleig[12]) führt eine schnelle intravenöse Injektion massiver (nicht genau angegebener) Dosen nach vorübergehender Agitation und Verlangsamung von Puls und Atmung zu Krämpfen und schließlich zum Tode. Ob es sich hierbei um Alkaliwirkung handelt, ist nicht geklärt. Zu erwähnen ist der in neuerer Zeit eingeführte Rezepturzwang für Phenolphthalein in einigen außerdeutschen Staaten.

---

9) Magnus, Ergebn. d. Physiol. 654 (1903). Pflügers Arch. 122, 251 (1908).

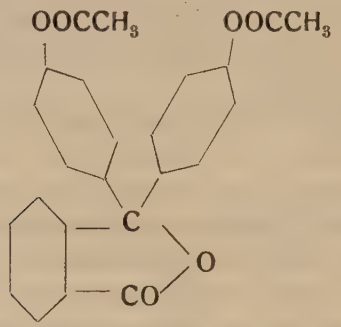
10) v. Vamossy, Therap. d. Gegenw., S. 201 (1902).

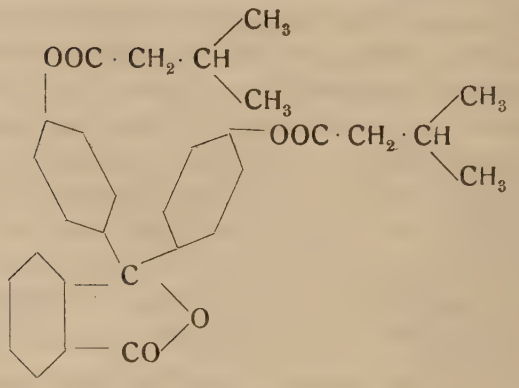
11) Schliep, Münch. Med. Wschr. 66, 1924 (1919).

12) C. Fleig, Arch. intern. de Pharmacodyn. 18, 327 (1908).

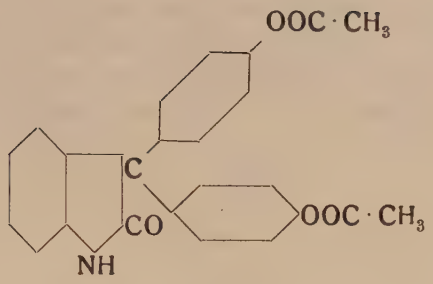
Um nun die durch freie OH-Gruppen bedingten Resorptionsverhältnisse des Phenolphthaleins günstiger zu gestalten, wurden verschiedentlich Präparate in den Handel gebracht, deren freie OH-Gruppen durch Säurereste verschlossen sind.

So hat z. B. die Chemische Fabrik I. D. Riedel - E. de Haen A.-G. in Berlin-Britz in ihrem „Aperitol“ eine Mischung aus dem Essigsäure- und Isovaleriansäureester des Phenolphthaleins in den Handel gebracht.

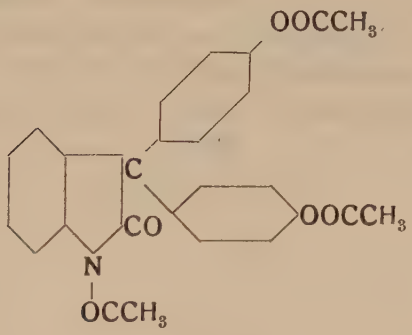




Bei den Derivaten des Diphenolisatins liegen die Verhältnisse ähnlich. Das „Isacen“ der Firma Hoffmann - La Roche ist die Diacetylverbindung des Diphenol-isatins.



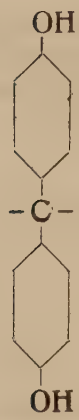
Die Chemische Fabrik Tempelhof in Berlin-Tempelhof hat bei ihren „Laxagetten“ 3 Acetylgruppen in das Diphenol-isatinmolekül eingeführt, zwei in die beiden OH-Gruppen und eine in die Iminogruppe.



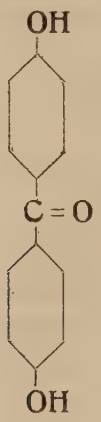
Der Verschluß der freien OH-Gruppen soll bewirken, daß die Verbindung erst im alkalischen Medium des Darmes langsam gespalten wird. Dadurch wird verhindert, daß zu erhebliche Mengen des Mittels auf einmal zur Resorption gelangen.

H. P. Kaufmann[13]) hat als erster darauf hingewiesen, daß die Bisoxyphenyl-methylen-Gruppe höchstwahrscheinlich der Träger der laxativen Wirkung ist, denn viele organische Laxantien, wie Phenolphthalein, Isacen

13) H. P. Kaufmann, Ztschr. f. ang. Chem. **40**, 831 (1927).



und im gewissen Sinne auch Istizin und die Emodine aus Rheum, Frangula und Aloe, enthalten diese Gruppe. Eine gemeinsam mit Haas[14]) durchgeführte Arbeit erhärtete diese Ansicht. Das neben einer Anzahl anderer in ihrer präparativen Darstellung geprüfter bekannter Stoffe geprüfte Bis-(-4-oxy-phenyl-)keton[15]) erwies sich als hoch-

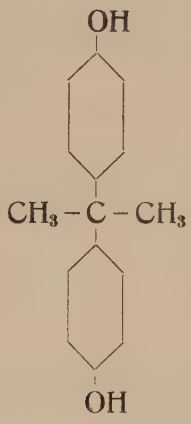


wertiges Abführmittel, da schon 0,05 g eine laxierende Wirkung auslösten (Katze). Vom Diacetat dieses Stoffes

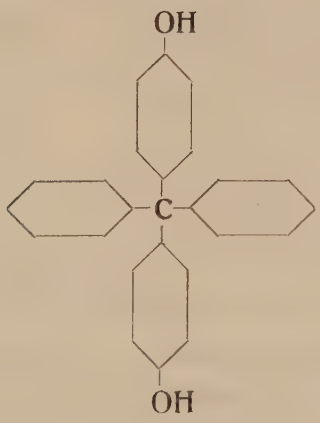
14) L. Haas, Diss. Jena 1926.

15) A. v. Bayer u. J. Burkhard, A. 202, 126 (1880).

genügten 0,1 g. Ersatz der Methylenwasserstoffe der obengenannten laxativen Gruppe durch *2* Methyl- oder *2* Phenylgruppen ergab eine Abschwächung der Wirksamkeit. Bei Verabreichung von 0,025 g Bis-(-4-oxy-phenyl-) dimethyl-methan [16])



bei der Katze wurde dünner Stuhl erzielt; für die Erreichung derselben Wirkung benötigte man vom Bis-(4-oxyphenyl)-diphenyl-methan [17])



16) Th. Zincke u. M. Grueters, A. **343**, 85 (1905).
17) J. M. Mackenzie, Soc. **121**, 1695—99 (1922).

ebenfalls 0,025 g bei demselben Tier. Die aromatischen Substituenten scheinen also die Wirkung ein wenig zu verstärken, doch hielt die des aliphatisch substituierten Stoffes mehrere Tage an. Die Ursache ist wahrscheinlich eine kontinuierliche Rückresorption vom Darme aus. Völliger Verschluß der Hydroxylgruppen durch den o-Phthalsäurerest wie z. B. bei dem o-Phthalyl-bis-(4-oxyphenyl)-keton hob die Wirksamkeit wieder ganz auf.

Damit ist ein weiterer Beweis dafür erbracht, daß der Bis-(4-oxyphenyl)-methylenrest als laxative Gruppe angesprochen werden kann.

Durch Änderungen an den einzelnen Molekülgruppen wurde nachgewiesen, daß weder der Lactonring noch die chinoide Struktur die Abführwirkung bedingen, sondern allein die Bisoxyphenylmethylen-Gruppe Abführwirkung besitzt.

Aus den Eigenschaften der den Bisoxyphenylmethylen-Rest enthaltenden Verbindungen geht hervor, daß auch die restlichen Gruppen wesentlichen Einfluß besonders auf die medizinische Brauchbarkeit der Verbindungen besitzen. Denn das ideale Abführmittel soll unter Ausschaltung störender Nebeneinflüsse seine spezifische Wirkung entfalten.

Es bestand daher die Aufgabe, den Träger der Bisoxyphenylmethylen-Gruppe in systematischer Weise abzuwandeln, um so das am besten geeignete Abführmittel ausfindig zu machen und gleichzeitig die Ansicht von H. P. Kaufmann zu bestätigen.

Es ist selbstverständlich, daß die Auffassung von H. P. Kaufmann über die laxative Gruppe des Phenolphthaleins nur eine Arbeitshypothese vorstellt. Ihr Erfolg darf nicht allein aus der chemischen Struktur neuer Stoffe beurteilt werden. Vielmehr müssen alle physikali-

schen Eigenschaften, insbesondere ihre Löslichkeit, berücksichtigt werden. Zur Wechselwirkung mit den Darmwänden gehört eine, wenn auch geringe Löslichkeit, die zu lokaler Resorption führt. Andererseits muß aber ein zu leichter Übergang in den Kreislauf vermieden werden. Hier den richtigen Stoff zu finden, ist die Aufgabe umfassender experimenteller Arbeiten.

Deshalb wurde eine Anzahl neuer Bisoxyphenylderivate auf Veranlassung von Prof. H. P. Kaufmann dargestellt. Als Ausgangsprodukte dienten in allen Fällen Ketone, die mit Phenol kondensiert wurden. In der folgenden Zusammenstellung finden sich die neu dargestellten Präparate und ihre entsprechenden Ausgangssubstanzen.

I. Einfache aliphatische Ketone:

Ausgangsprodukt:	Erhaltene Verbindung:
1.) Methyl-propylketon	4,4'Bisoxyphenyl-methyl-n-propyl-methan. Acetyl-Derivat. Benzoyl-Derivat.
2.) Methyl-iso-propyl-keton	Benzoyl-Derivat des 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-iso-propyl-methans.
3.) Methyl-hexylketon	2-[4,4'Bisoxyphenyl]-octan.
4.) Methyl-nonylketon	4,4'Bisoxyphenyl-methyl-nonyl-methan. Acetyl-Verbindung. Benzoyl-Verbindung.

II. Fettaromatische Ketone:

Ausgangsprodukt:	Erhaltene Verbindung:
1.) Acetophenon	4,4'Bisoxyphenyl-methyl-phenyl-methan. Acetyl-Derivat. Benzoyl-Derivat. Cinnamoyl-Derivat.

Ausgangsprodukt:	Erhaltene Verbindung:
2.) Äthyl-phenyl-keton	4,4'Bisoxyphenyl-äthyl-phenyl-methan. Acetyl-Derivat. Benzoyl-Derivat.
3.) Methyl-p-tolyl-keton	4,4'Bisoxyphenyl-methyl-p-tolyl-methan. Acetyl-Derivat. Benzoyl-Derivat.
4.) Methyl-α-naphthyl-keton	4,4'Bisoxyphenyl-methyl-α-naphthyl-methan.
5.) Methyl-β-naphthyl-keton	4,4'Bisoxyphenyl-methyl-β-naphthyl-methan.

III. Benzylketone:

1.) Methyl-benzyl-keton	4,4'Bisoxyphenyl-methyl-benzyl-methan. Acetyl-Derivat. Benzoyl-Derivat.
2.) Äthylbenzyl-keton	4,4'Bisoxyphenyl-äthyl-benzyl-methan. Acetyl-Derivat. Benzoyl-Derivat.
3.) Benzylaceton	2-[4,4'Bisoxyphenyl]-3-benzyl-propan. Acetyl-Derivat. Benzoyl-Derivat.
4.) Propyl-benzyl-keton	4,4'Bisoxyphenyl-propyl-benzyl-methan. Acetyl-Derivat. Benzoyl-Derivat.
5.) Dibenzyl-keton	4,4'Bisoxyphenyl-di-benzyl-methan. Acetyl-Derivat. Benzoyl-Derivat.
6.) Dibenzyl-aceton	1,5 Diphenyl-3-[4,4'-bisoxyphenyl]-pentan. Acetyl-Verbindung. Benzoyl-Verbindung.

Ausgangsprodukt:	Erhaltene Verbindung:
IV. Ungesättigte Ketone:	
1.) Dypnon	4,4'Bisoxyphenyl-methyl-phenyl-methan. Acetyl-Verbindung.
V. Ketone mit Methoxygruppe:	
1.) Acetoanisol	4,4'Bisoxyphenyl-methyl-4-methoxyphenyl-methan. Acetyl-Derivat. Benzoyl-Derivat.
VI. Rein aromatische Ketone:	
1.) Fluorenon	4,4'Bisoxyphenyl-9-fluoren. Acetyl-Derivat, Benzoyl-Derivat.
VII. Diketone:	
1.) Diacetyl	4,4'Bisoxyphenyl-acetyl-methyl-methan. Benzoyl-Derivat.
2.) Benzil	4,4'Bisoxyphenyl-benzoyl-phenyl-methan. Acetyl-Derivat. Benzoyl-Derivat.
VIII. Cyclische Ketone:	
1.) Cyclohexanon	4,4'Bisoxyphenyl-cyclohexan.
2.) Tetralon	4,4'Bisoxyphenyl-α-tetralin.

Die neu dargestellten Verbindungen müssen auf ihre Abführwirkung geprüft werden, um festzustellen, wie die übrigen Gruppen des Moleküls die Wirkung beeinflussen.

Ein großer Teil der Verbindungen wurde acetyliert und benzoyliert, um eine langsamere Resorption zu erzielen.

Besonders interessierten die Benzylketone:

Methyl-benzylketon,
Äthyl-benzylketon,
Propylbenzylketon,
Dibenzyl-keton und
Benzyl-aceton.

Da man der Benzylgruppe spasmolytische Wirkungen nachsagt, und da Darmspasmen häufige Begleiterscheinungen von Obstipationen sind, wäre eine pharmakologische Prüfung der Kondensationsprodukte der Benzylketone von großem Interesse. Falls diese spasmolytische Wirkung tatsächlich vorhanden ist, wäre eine dieser Verbindungen — günstige Resorptionsverhältnisse und Unschädlichkeit vorausgesetzt — ein ideales Abführmittel.

Im Gegensatz zu den pflanzlichen Laxantien mit wechselndem Gehalt an Wirkstoffen und der dadurch bedingten ungenauen Dosierbarkeit haben die synthetischen den nicht zu unterschätzenden Vorteil genauer Dosierungsmöglichkeit. Zudem wird es als angenehm empfunden, daß die Darmentleerung durch verhältnismäßig kleine Dosen des Mittels herbeigeführt wird. Weiterhin ist die Geschmack- und Geruchlosigkeit der synthetischen Abführmittel ein großer Vorteil.

Zur Kondensation wurden Zinntetrachlorid, Zinkchlorid, Aluminiumchlorid, Kaliumbisulfat, Schwefelsäure in verschiedenen Konzentrationen und gasförmige Salzsäure benutzt. Von diesen hat sich die Salzsäure am besten bewährt, weil sie sehr milde wirkt und sich leicht aus den Kondensationsprodukten entfernen läßt. Der Nachteil einer längeren Kondensationsdauer wird reichlich durch die größere Reinheit und die bessere Ausbeute der nach dieser Methode dargestellten Verbindungen ausgeglichen. Ein weiterer Vorteil ist die niedrige Reaktionstemperatur von 40 °, die sich bei einigen hitzeempfindlichen Substanzen als sehr günstig erweist. Wie sehr der Erfolg der Konden-

sation manchmal von dem verwendeten wasserentziehenden Mittel abhängt, zeigt beispielsweise die Kondensation des Fluorenons und des Benzils.

Underwood und Kochmann[18]) kondensierten Fluorenon mit Phenol unter Zuhilfenahme von Zinkchlorid als Kondensationsmittel. Sie erhielten ein lachsfarbiges Produkt, das einen Schmelzpunkt von 241—243° besaß.

Vorher hatten Graebe und Aubin[19]) Fluorenon mit Phenol und Zinntetrachlorid versetzt. Sie erhielten ein rotgefärbtes Pulver mit einem Schmelzpunkt von über 300°, während bei der Kondensation mit gasförmiger Salzsäure ein farbloses Pulver mit einem Schmelzpunkt von 215° entstand.

Ida Smedley[20]) erhielt das 9,9'Di-(4-oxyphenyl)-fluoren auf dem Umweg über das 9,9-Di-chlorfluoren, das sich durch Erhitzen von Fluoren mit Phosphorpentachlorid gebildet hatte. Ihr Präparat hatte einen Schmelzpunkt von 223—224°.

Bei der Kondensation von Benzil mit Phenol waren ähnliche Abweichungen zu beobachten. Hier entstand mit Zinntetrachlorid als Kondensationsmittel das Lacton der 2-Oxy-triphenyl-methan-α-carbonsäure[21]) und eine Verbindung $C_{34}H_{22}O_3$?, nach dem Verfahren mit gasförmiger Salzsäure dagegen ein weißes Produkt, das sich nach der Analyse einwandfrei als 4,4'Bisoxyphenyl-benzoyl-phenylmethan erwies.

Es sei an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen, daß im experimentellen Teil dieser Arbeit fast nur die Kondensation mit gasförmiger Salzsäure behandelt wird, obgleich auch beim größten Teil der Kondensationen die anderen wasserentziehenden Mittel benutzt worden sind.

---

18) Underwood u. Kochmann, Journ. Americ. Soc. 45, 3071 (1923).

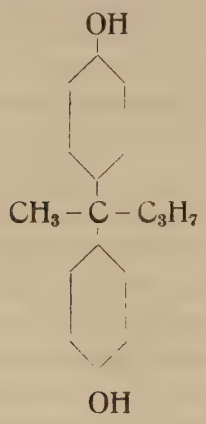
19) Graebe u. Aubin, Ann. 247, 237 (1880).

20) Ida Smedley, Journ. Chem. Soc. London 87, 1249—55.

21) v. Liebig, A. **360**, 200, 206, 210.

Experimenteller Teil.

4,4'Bisoxyphenyl-methyl-n-propyl-methan.



Aus Methyl-n-propyl-keton und kristallisiertem Phenol mit gasförmiger Salzsäure als Kondensationsmittel [22]).

21,5 g Methyl-n-propyl-keton werden mit 70 g kristallisiertem Phenol zusammen geschmolzen; die Schmelze wird in einer gut schließenden Glasstöpselflasche mit gasförmiger Salzsäure gesättigt und unter häufigem Umschütteln 14 Tage lang in einem mit einer Kohlenfadenbirne beheizten Lichtbad verschlossen stehen gelassen. Das fest gewordene Reaktionsprodukt zerkleinert man und kocht es 5mal mit je 2 l Wasser aus. Der Rückstand wird in 10%iger Natronlauge gelöst. Aus dem Filtrat scheidet

---

22) A. P. T. Easson, J. Harison, B. A. McSwiney u. F. L. Pymann, Quart. J. Pharm. Pharmacol. 7, 509—13 (1934).

sich beim Ansäuern mit 10%iger Salzsäure das Kondensationsprodukt wieder aus. Die harzige Fällung kocht man 2mal mit je 2 l Wasser aus, löst sie dann in einer Mischung von gleichen Teilen Alkohol und Aceton und kocht unter Rückflußkühlung 2 Std. mit aktiver Kohle. Die erkaltete, filtrierte Lösung läßt man in Eiswasser eintropfen. Die entstandene Fällung wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Dieses Reinigungsverfahren wiederholt man noch 2mal.

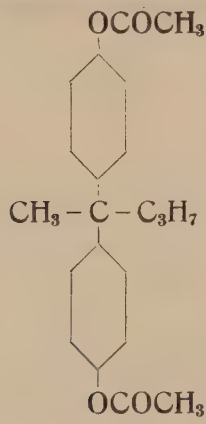
Die erhaltene, farblose Substanz ist in fast allen organischen Lösungsmitteln löslich. Die Löslichkeit in Wasser ist dagegen sehr gering.

Ausbeute: 42,5 g = 70% der Theorie.

Schmelzpunkt: 150° korr.

0,05068 g Substanz. 0,1478 g CO_2; 0,0355 g H_2O.
$C_{17}H_{20}O_2$. Ber. C 79,63; H 7,82.
Gef. C 79,53; H 7,84.

4,4'Diacetyl-bisoxyphenyl-methyl-n-propyl-methan.



Aus 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-n-propyl-methan und Acetylchlorid.

1,28 g 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-n-propyl-methan löst man in 20 g Pyridin und läßt aus einem Tropftrichter unter guter Kühlung 2 g Acetylchlorid zufließen. Nach 12stündigem Stehen gießt man die Pyridinlösung in 1 l gekühlte 5%ige Schwefelsäure ein. Den harzigen Niederschlag kocht man 3mal mit je 1 l Wasser aus und löst ihn in einer Mischung von 60% Aceton und 40% Alkohol, um dann mit aktiver Kohle 1 Std. unter Rückflußkühlung zu erhitzen. Die erkaltete, filtrierte Lösung wird in Eiswasser eingetropft, wobei man das Eiswasser ständig rührt. Nachdem der Niederschlag abfiltriert ist, wird er gut mit Wasser gewaschen. Dieses Reinigungsverfahren führt man noch ein zweites Mal durch.

Ausbeute 1,2 g = 70% der Theorie.

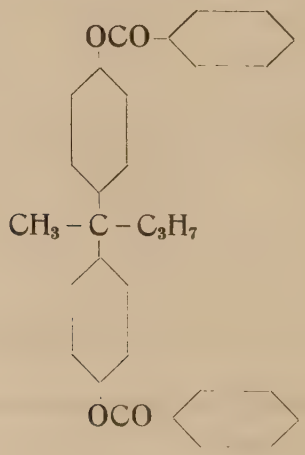
Schmelzpunkt: Die Substanz ist harzig und erweicht unterhalb 100°.

0,0465 g Substanz. 0,1262 g CO_2; 0,0293 g H_2O.

$C_{21}H_{24}O_4$. Ber. C 74,11; H 7,05.

Gef. C 74,04; H 7,05.

4,4'Dibenzoyl-bisoxyphenyl-methyl-n-propyl-methan.



Aus 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-n-propyl-methan und Benzoylchlorid.

In die Lösung von 1,28 g 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-n-propyl-methan in 20 g Pyridin tropft man langsam unter guter Kühlung 2 g Benzoylchlorid ein. Die Lösung bleibt über Nacht stehen. Es folgt ein 2stündiges Erhitzen auf dem Wasserbad, um die Umsetzung zu vervollständigen. Die erkaltete Pyridinlösung wird in 1 l 5%ige Schwefelsäure vorsichtig eingerührt. Den harzigen Niederschlag kocht man mit 1 l Wasser, dann mit derselben Menge 1%iger Sodalösung aus, worauf ein nochmaliges Auskochen mit Wasser erfolgt. Der Rückstand wird in einem Gemisch von gleichen Teilen Alkohol und Aceton gelöst und mit aktiver Kohle unter Rückflußkühlung 3 Stunden gekocht. Die erkaltete filtrierte Lösung tropft man in Eiswasser ein, filtriert die entstandene Fällung ab und wäscht sie gut mit Wasser. Der getrocknete Niederschlag wird noch 2mal demselben Reinigungsverfahren unterzogen.

Ausbeute: 1,65 g = 71% der Theorie.

Schmelzpunkt: Die Substanz ist harzig.

0,04921 g Substanz. 0,1444 g CO_2; 0,0278 g H_2O.

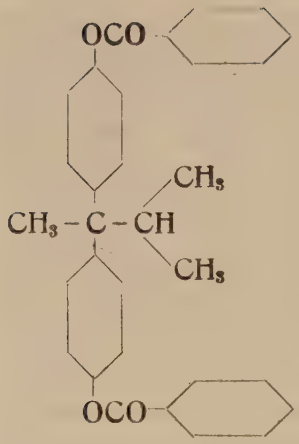
$C_{31}H_{28}O_4$. Ber. C 80,17; H 6,03.

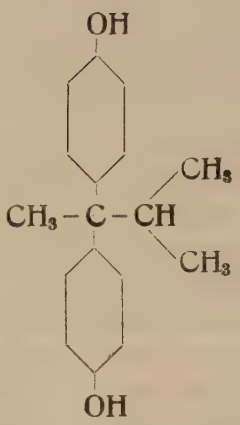
Gef. C 80,05; H 6,32.

4,4'Dibenzoyl-bisoxyphenyl-methyl-iso-propyl-methan.

Aus 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-iso-propyl-methan und Benzoylchlorid.

Da alle Versuche zur Reinigung des 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-iso-propyl-methans erfolglos blieben, wurde die Verbindung in die leichter zu reinigende Dibenzoylverbindung übergeführt. Zunächst stellt man aus Methyl-iso-propyl-keton und Phenol das 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-iso-propyl-methan dar.





4,5 g Methyl-iso-propyl-keton schmilzt man mit 14 g Phenol zusammen, sättigt die Schmelze mit gasförmiger Salzsäure und setzt die gut verschlossene Flasche in einem Lichtbad 14 Tage einer Temperatur von 40° aus. Nach Ablauf dieser Frist dient ein 5maliges Auskochen mit je 1 l Wasser zur Entfernung der überschüssigen Salzsäure und des überschüssigen Phenols. Der Rückstand wird in 10%iger Natronlauge gelöst und die Lösung nach Filtration durch eine Glasfrittennutsche mit 10%iger Salzsäure angesäuert. Den ausgeschiedenen Niederschlag filtriert man ab, wäscht mit Wasser nach und kocht die getrocknete Fällung in einer Mischung von gleichen Teilen Alkohol und Aceton 2 Std. unter Rückflußkühlung mit aktiver Kohle. Durch Eintropfen der filtrierten Lösung in Eiswasser entsteht ein bräunlich gefärbter, harziger Niederschlag, der sich weder durch Umfällung und Kristallisation noch durch Destillation im Vakuum analysenrein erhalten läßt.

Zur Überführung in die Dibenzoyl-Verbindung werden 1,28 g des Kondensationsproduktes in 20 g Pyridin

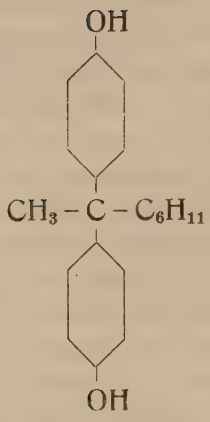
gelöst und tropfenweise unter Eiskühlung mit 2,5 g Benzoylchlorid versetzt. Nach 10stündigem Stehen erhitzt man die Pyridinlösung zur Vervollständigung der Umsetzung 3 Std. auf dem Wasserbad und gießt die erkaltete Lösung alsdann vorsichtig in 1 l 5%ige Schwefelsäure ein. Die entstandene Fällung verharzt sofort. Durch Kochen mit Wasser und 1%iger Sodalösung und durch anschließendes nochmaliges Auskochen mit Wasser wird die überschüssige Schwefel- und Benzoesäure entfernt. Nach Lösung des Rückstandes in einer Mischung von gleichen Teilen Alkohol und Aceton kocht man mit aktiver Kohle 3 Std. unter Rückflußkühlung und tropft die erkaltete, filtrierte Lösung langsam unter ständigem Umrühren in Eiswasser ein. Die flockige Fällung wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das getrocknete Reaktionsprodukt muß noch 2mal demselben Reinigungsverfahren unterworfen werden.

Ausbeute: 1,5 g = 64% der Theorie.
Schmelzpunkt: 210° korr.
0,04762 g Substanz. 0,1395 g CO_2 und 0,0259 g H_2O.
$C_{31}H_{28}O_4$. Ber. C 80,17; H 6,03.
Gef. C 79,91; H 6,09.

2-[4,4'Bisoxyphenyl]-octan.

Aus Methylhexylketon und Phenol mit gasförmiger Salzsäure als Kondensationsmittel.

12,6 g Methylhexylketon werden mit 28 g Phenol zusammengeschmolzen, mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt und 3 Wochen unter häufigem Umschütteln bei 40° verschlossen stehen gelassen. Das dunkelbraune, dickflüssige Reaktionsprodukt muß 5mal mit je 2 l Wasser ausgekocht und anschließend in 10%iger Natronlauge gelöst werden. Nach Ansäuern der durch eine Glasfrittennutsche filtrierten Lösung mit 10%iger Salzsäure ist die entstandene Fällung 3mal mit je 1 l Wasser auszukochen. Den harzigen



Rückstand löst man in einer Mischung von 80% Aceton und 20% Alkohol und kocht diese Lösung 2 Std. mit aktiver Kohle unter Rückflußkühlung. Die heiße Lösung wird filtriert und nach dem Erkalten unter ständigem Umrühren in viel Eiswasser eingegossen. Die harzige Fällung kann noch 2mal in derselben Weise behandelt werden. Weitere Reinigungsversuche, wie Kristallisationsversuche, führten zu keinem Erfolg. Das Kondensationsprodukt bleibt eine gelbliche, durchsichtige, zähklebrige Masse.

Die Verbindung ist leicht löslich in Aceton, etwas schwerer in Alkohol und Methanol, dagegen fast unlöslich in kaltem und heißem Wasser.

Schmelzpunkt: Die Substanz ist harzig.

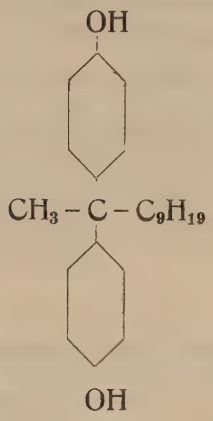
Ausbeute: 18 g = 60,4% der Theorie.

0,04777 g Substanz. 0,1407 g CO_2; 0,0384 g H_2O.

$C_{20}H_{26}O_2$. Ber. C 80,53; H 8,72.

Gef. C 80,32; H 8,95.

4,4'Bisoxyphenyl-methyl-nonyl-methan.



Aus Methyl-nonyl-keton und kristallisiertem Phenol mit gasförmiger Salzsäure als Kondensationsmittel.

Die Schmelze von 17 g Methyl-nonyl-keton und 28 g Phenol wird in einer Glasstöpselflasche mit gasförmiger Salzsäure gesättigt. Die gut verschlossene Flasche mit den Ausgangsmaterialien läßt man 18 Tage bei 40° unter täglichem Umschütteln stehen. Das zähflüssige, bräunlich gefärbte Produkt muß zur Entfernung des nicht umgesetzten Phenols und der überschüssigen Salzsäure 5mal mit je 2 l Wasser ausgekocht werden. Man löst das Reaktionsprodukt in 10%iger Natronlauge, filtriert durch eine Glasfrittennutsche, säuert mit 10%iger Salzsäure an und kocht die harzige Fällung 3mal mit Wasser aus. Der harzige Rückstand wird in einer Mischung von 75% Aceton und 25% Alkohol gelöst und mit aktiver Kohle 1 Std. unter Rückflußkühlung gekocht. Nach dem Erkalten tropft man die heiß filtrierte Lösung vorsichtig in Eiswasser ein und kocht die schnell verharzende Fällung mehrmals mit Wasser aus. Dieses Reinigungsverfahren muß noch 2mal wiederholt werden. Anschließend wurde der Versuch ge-

macht, das Reaktionsprodukt im Vakuum zu destillieren. Bei 265° und 12 mm Druck ging es jedoch noch nicht über.

Das Kondensationsprodukt ist leicht löslich in Aceton, schwerer in Alkohol, unlöslich in Wasser.

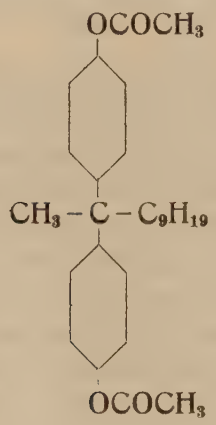
Ausbeute: 14 g = 41% der Theorie.

Schmelzpunkt: Die Substanz ist harzig.

0,04472 g Substanz; 0,1327 g CO_2; 0,0387 g H_2O.

$C_{23}H_{32}O_2$. Ber. C 81,17; H 9,41.
Gef. C 80,98; H 9,68.

4,4'Diacetyl-bisoxyphenyl-methyl-nonyl-methan.



Aus 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-nonyl-methan und Acetylchlorid.

Aus einem kleinen Tropftrichter läßt man 2 g Acetylchlorid in die gut mit Eis gekühlte Lösung von 1,7 g 4,4'Bisoxyphenyl-nonyl-methan in 20 g Pyridin eintropfen. Nach 12stündigem Stehen wird die Pyridinlösung in 1 l kalte 5%ige Schwefelsäure eingegossen und die entstehende harzige Fällung 3mal mit je 1 l Wasser ausgekocht. Zur

weiteren Reinigung dient ein 2stündiges Kochen der Lösung des Rückstandes in einer Mischung von gleichen Teilen Alkohol und Aceton mit etwas aktiver Kohle unter Rückflußkühlung. Die Lösung filtriert man heiß und tropft sie nach dem Erkalten unter ständigem Umrühren langsam in viel Eiswasser ein. Die entstehende Fällung verharzt schnell und muß noch 2mal in derselben Weise behandelt werden, um zu einem reinen Produkt zu gelangen.

Die Substanz ist leicht löslich in Aceton und Eisessig, schwerer in Alkohol und Methanol. Die Löslichkeit in Wasser ist sehr gering.

Ausbeute: 1,4 g = 66% der Theorie.

Schmelzpunkt: Die Substanz ist ein bräunliches Harz und erweicht beim Erwärmen schon unterhalb 60°.

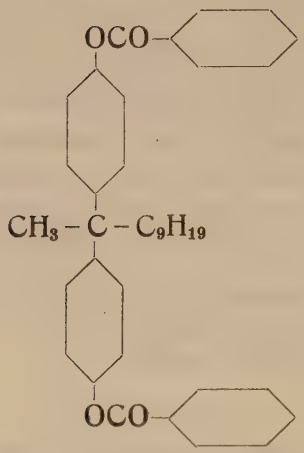
0,04995 g Substanz; 0,1404 g CO_2; 0,0392 g H_2O.

$C_{27}H_{36}O_4$. Ber. C 76,42; H 8,49.
Gef. C 76,66; H 8,72.

4,4'Dibenzoyl-bisoxyphenyl-methyl-nonyl-methan.

Aus 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-nonyl-methan und Benzoylchlorid.

1,7 g 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-nonyl-methan werden in 20 g Pyridin gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit 2,5 g Benzoylchlorid versetzt. Nach 12stündigem Stehen in einem verschlossenen Erlenmeyerkolben erhitzt man zur Vervollständigung der Umsetzung 3 Std. auf dem Wasserbad. Nach dem Erkalten wird die Pyridinlösung in 1 l kalte, 5%ige Schwefelsäure eingegossen und die harzige Fällung mit Wasser, 1%iger Sodalösung und anschließend nochmals mit Wasser ausgekocht. Den Rückstand löst man nun in einer Mischung von 80% Aceton und



20% Alkohol und kocht diese Lösung unter Rückflußkühlung 2 Std. mit Entfärbungskohle. Die heiß filtrierte Lösung wird nach dem Erkalten in Eiswasser eingerührt, der Niederschlag abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Zur Erreichung eines reinen Präparates muß dieses Verfahren noch 2mal wiederholt werden.

Ausbeute: 1,9 g = 70% der Theorie.

Schmelzpunkt: Die Substanz ist harzig.

0,04892 g Substanz; 0,14505 g CO_2; 0,0332 g H_2O.

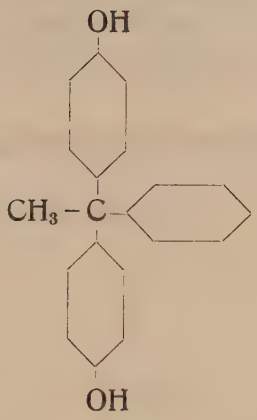
$C_{37}H_{40}O_4$. Ber. C 81,02; H 7,30.
Gef. C 80,91; H 7,59.

4,4'Bisoxyphenyl-methyl-phenyl-methan.

Aus Acetophenon und kristallisiertem Phenol mit gasförmiger Salzsäure als Kondensationsmittel [23]).

Man mischt 30 g Acetophenon mit 71 g Phenol, sättigt mit Salzsäure und verschließt das Reaktionsgefäß

23) Wugk, Ann. **363**, 275.



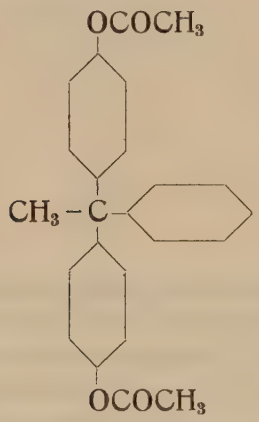
gut. Unter häufigem Umschütteln setzt man das Gemisch der Ausgangsmaterialien 14 Tage einer Temperatur von 40° aus. Das fest gewordene Reaktionsprodukt wird gepulvert und 3mal mit je 2 l Wasser ausgekocht. Zur weiteren Reinigung muß der Rückstand in Alkohol gelöst werden. Hieran schließt sich ein 2stündiges Erhitzen mit Entfärbungskohle unter Rückflußkühlung an. Nach dem Erkalten der Lösung filtriert man und gießt das Filtrat unter ständigem Umrühren in viel Wasser, dem Eisstückchen zugesetzt sind, ein. Die Fällung wird abfiltriert, gut mit Wasser ausgewaschen und auf dem Wasserbad getrocknet. Den getrockneten Niederschlag kocht man nochmals in alkoholischer Lösung mit aktiver Kohle, wobei der Alkohol auch durch Methanol ersetzt werden kann. Die Fällung geschieht, wie oben beschrieben. Die so behandelte Verbindung ist dann analysenrein.

Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol, Aceton, Äther, Methanol und Benzol, schwerer in Eisessig und Benzin, fast unlöslich in Wasser.

Ausbeute: 54 g = 74% der Theorie.
Schmelzpunkt: 187° korr.

0,05236 g Substanz; 0,1590 g CO_2; 0,0269 g H_2O.
$C_{20}H_{18}O_2$. Ber. C 82,76; H 6,21.
Gef. C 82,82; H 6,33.

4,4'Diacetyl-bisoxyphenyl-phenyl-methyl-methan.



Aus 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-phenyl-methan und Acetylchlorid[24]).

5,8 g 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-phenyl-methan werden in einem Acetylierungskölbchen mit 25 g Essigsäureanhydrid auf dem Sandbad 1 Std. gekocht. Nach dem Erkalten scheidet sich ein weißer Niederschlag aus, der abfiltriert und mit Methanol gewaschen werden muß. Anschließend löst man das Reaktionsprodukt in Eisessig und kocht mit aktiver Kohle. Die filtrierte, noch warme Lösung wird alsdann in Wasser eingegossen. Den so entstehenden Niederschlag saugt man ab, wäscht und kristallisiert den Filterkuchen aus Eisessig unter Zusatz von aktiver Kohle um. Farblose Kristalle.

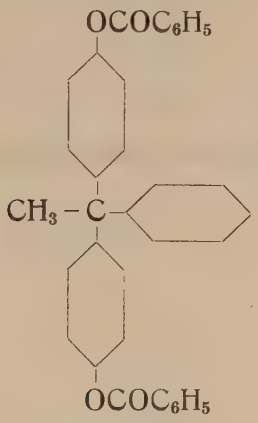
Ausbeute: 5,8 g = 77% der Theorie.
Schmelzpunkt: 178° korr.

---

24) Wugk, Ann. **363**, 275.

0,04605 g Substanz; 0,1300 g CO_2; 0,0245 g H_2O.
$C_{24}H_{22}O_4$. Ber. C 77,00; H 5,93.
Gef. C 76,99; H 5,96.

4,4'Dibenzoyl-bisoxyphenyl-methyl-phenyl-methan.



Aus 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-phenyl-methan und Benzoylchlorid.

1,45 g 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-phenyl-methan werden in 20 g Pyridin gelöst und unter guter Kühlung mit 2 g Benzoylchlorid tropfenweise versetzt; nach 10stündigem Stehen erhitzt man die Lösung auf dem Wasserbad. Hiernach wird die erkaltete Pyridinlösung in 1 l 5%ige Schwefelsäure eingegossen, der entstehende Niederschlag abfiltriert, mit Wasser, anschließend mit 1%iger Sodalösung und zuletzt nochmals mit Wasser gewaschen. Den getrockneten Filterrückstand löst man in einer Mischung von 90% Alkohol und 10% Aceton und erhitzt dann mit Entfärbungskohle 2 Std. unter Rückflußkühlung. Durch Eintropfen der erkalteten filtrierten Lösung in Eiswasser entsteht eine weiße Fällung, die abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet werden muß. Durch

eine Wiederholung desselben Reinigungsverfahrens gelingt es, die Verbindung vollends rein zu erhalten.

Ausbeute: 1,9 g = 76% der Theorie.

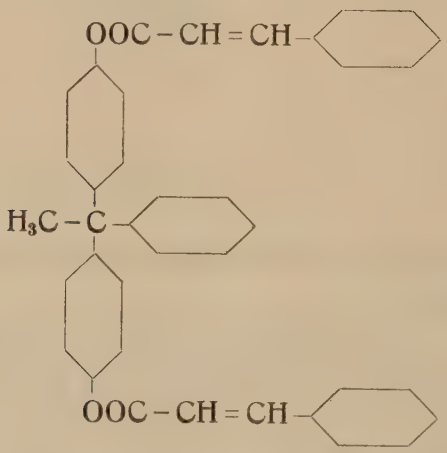
Schmelzpunkt: 77° korr.

0,04782 g Substanz; 0,1435 g CO_2; 0,0225 g H_2O.

$C_{34}H_{26}O_4$. Ber. C 81,92; H 5,22.

Gef. C 81,87; H 5,27.

4,4'Dicinnamoyl-bisoxyphenyl-methyl-phenyl-methan.

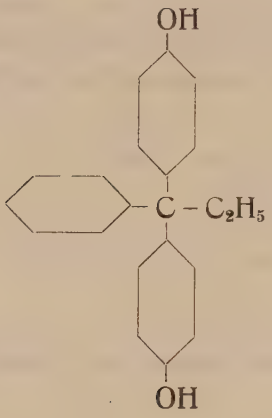


Aus 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-phenyl-methan und Cinnamoylchlorid.

5,8 g 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-phenyl-methan werden in 35 g Pyridin gelöst, mit 15 g Cinnamoylchlorid versetzt und 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Die erkaltete Lösung gießt man in 1 l 10%ige Salzsäure ein. Die entstehende harzige Fällung muß 3mal mit Wasser ausgekocht werden. Der Rückstand läßt sich aus Aceton umkristallisieren. Farblose Kristalle.

Ausbeute: 9 g = 81% der Theorie.
Schmelzpunkt: 190° korr.
0,05248 g Substanz: 0,15915 g CO_2; 0,0262 g H_2O.
$C_{38}H_{30}O_4$. Ber. C 82,91; H 5,45.
Gef. C 82,71; H 5,95.

4,4'Bisoxyphenyl-äthyl-phenyl-methan.



Aus Äthyl-phenyl-keton und Phenol mit gasförmiger Salzsäure als Kondensationsmittel.

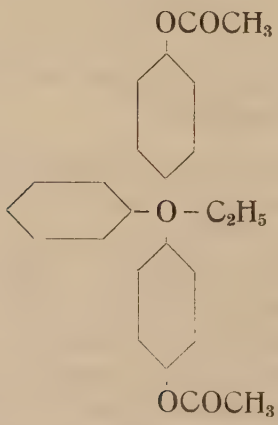
26 g Äthyl-phenyl-keton schmilzt man mit 56 g Phenol zusammen, sättigt mit gasförmiger Salzsäure und läßt 3 Wochen unter häufigem Umschütteln bei einer Temperatur von 40° verschlossen stehen. Nach Ablauf dieser Zeit wird das Kondensationsprodukt 5 mal mit je 2 l Wasser ausgekocht, der Rückstand in 10%iger Natronlauge gelöst und durch eine Glasfrittennutsche filtriert. Das Filtrat muß dann mit 10%iger Salzsäure angesäuert werden, worauf man die Fällung abfiltriert und gut wäscht. Die getrocknete Fällung wird in einer Mischung von glei-

chen Teilen Alkohol und Aceton gelöst und mit Entfärbungskohle 3 Std. unter Rückflußkühlung gekocht. Die erkaltete, filtrierte Lösung läßt man in Eiswasser eintropfen und reinigt den entstehenden Niederschlag durch Umfällen aus Alkohol-Aceton noch einmal. Anschließend wird das gebildete 4,4'Bisoxyphenyl-äthyl-phenyl-methan aus verdünnter Essigsäure und aus Äthylbenzol unter Zusatz von aktiver Kohle umkristallisiert. Die aus Äthylbenzol ausgeschiedenen, farblosen Kristalle werden abgesaugt, mit Pentan gewaschen und über Paraffinschnitzeln getrocknet.

Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol, Aceton, Methanol und Eisessig, schwerer in Äthylbenzol, unlöslich in Wasser.

Ausbeute: 45 g = 74% der Theorie.
Schmelzpunkt: 163° korr.
0,0541 g Substanz; 0,1650 g CO_2; 0,0322 g H_2O.
$C_{21}H_{20}O_2$. Ber. C 82,89; H 6,58.
Gef. C 83,13; H 6,66.

4,4'Diacetyl-bisoxyphenyl-äthyl-phenyl-methan.



Aus 4,4'Bisoxyphenyl-äthyl-phenyl-methan und Acetylchlorid.

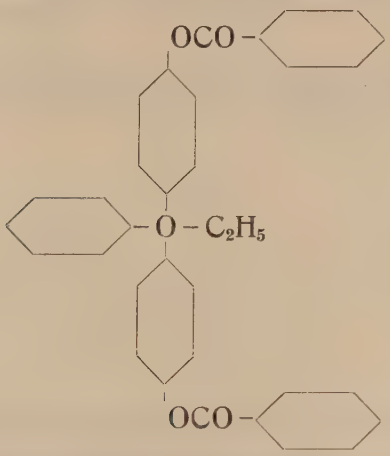
Die Acetylierung des 4,4'Bisoxyphenyl-äthyl-phenyl-methans gelingt durch tropfenweises Versetzen von 1,52 g dieser Substanz, die in 20 g Pyridin gelöst werden muß, mit 2 g Acetylchlorid unter guter Kühlung mit Eis. Nach 10stündigem Stehen gießt man die Pyridinlösung in 1 l 5%ige Schwefelsäure und kocht den entstandenen harzigen Niederschlag 3 mal mit Wasser aus, um den Rückstand dann in Methanol zu lösen und mit aktiver Kohle 2 Std. unter Rückflußkühlung zu kochen. Die erkaltete, filtrierte Lösung wird in Eiswasser gefällt, der ausgeschiedene Niederschlag abfiltriert und gewaschen. Den Rückstand unterzieht man noch 2 mal demselben Reinigungsverfahren.

Ausbeute: 1,45 g = 74% der Theorie.

Schmelzpunkt: Die Substanz ist harzig und erweicht schon unterhalb 100°.

0,05099 g Substanz; 0,1448 g CO_2; 0,0288 g H_2O.
$C_{25}H_{24}O_4$. Ber. C 77,32; H 6,19.
Gef. C 77,47; H 6,32.

4,4'Dibenzoyl-bisoxyphenyl-äthyl-phenyl-methan.



Aus 4,4'Bisoxyphenyl-äthyl-phenyl-methan und Benzoylchlorid.

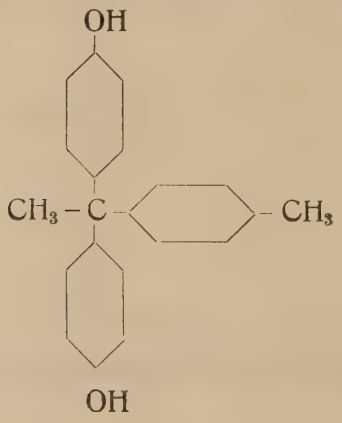
In 20 g Pyridin werden 1,52 g 4,4'Bisoxyphenyl-äthyl-phenyl-methan gelöst und tropfenweise unter Eiskühlung mit 2 g Benzoylchlorid versetzt. Nach 5stündigem Stehen muß die Pyridinlösung zur Vervollständigung der Umsetzung 3 Std. auf dem Wasserbad erhitzt werden. Durch Eingießen der Lösung in 1 l 5%ige Schwefelsäure entsteht ein harziger Niederschlag, der mit Wasser, dann mit 1%iger Sodalösung und anschließend nochmals mit Wasser ausgekocht werden muß. Den Rückstand löst man in einem Gemisch von gleichen Teilen Alkohol und Aceton und erhitzt 2 Std. mit aktiver Kohle unter Rückflußkühlung. Die erkaltete filtrierte Lösung wird unter Umrühren in Eiswasser eingegossen und die Fällung nach dem Abfiltrieren gut mit Wasser gewaschen und getrocknet. Dieses Reinigungsverfahren wiederholt man zweckentsprechend noch 2 mal.

Ausbeute: 1,8 g = 70% der Theorie.

Schmelzpunkt: Die Verbindung ist harzig.

0,04963 g Substanz; 0,14935 g CO_2; 0,0250 g H_2O.
$C_{35}H_{28}O_4$. Ber. C 82,03; H 5,47.
Gef. C 82,08; H 5,64.

4,4'Bisoxyphenyl-methyl-p-methylphenyl-methan.



Aus Methyl-p-tolyl-keton und kristallisiertem Phenol mit gasförmiger Salzsäure als Kondensationsmittel.

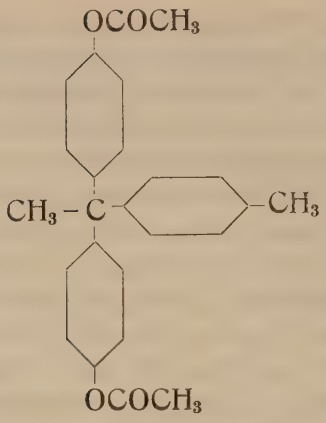
26,8 g Methyl-p-tolyl-keton werden in 56 g geschmolzenes Phenol eingetragen und in einer Glasstöpselflasche mit gasförmiger Salzsäure gesättigt. Die Flasche läßt man 18 Tage bei einer Temperatur von 40° unter häufigem Umschütteln stehen. Darauf wird die gelblich gefärbte Masse 5 mal mit je 2 l Wasser ausgekocht, um das überschüssige Phenol und die nicht verbrauchte Salzsäure zu entfernen. Den Rückstand löst man 10%iger Natronlauge und filtriert durch eine Glasfrittennutsche. Aus dem Filtrat wird das Kondensationsprodukt durch Ansäuern mit 10%iger Salzsäure ausgefällt. Die abfiltrierte und gewaschene Fällung löst man in einer Mischung von 90% Aceton und 10% Alkohol und kocht 3 Std. mit aktiver Kohle unter Rückflußkühlung. Die erkaltete filtrierte Lösung muß in Eiswasser eingerührt und die entstandene Fällung gut mit Wasser gewaschen werden. Dieses Reinigungsverfahren führt man noch 2 mal durch. Anschließend wird die Substanz 3 mal aus Toluol umkristallisiert, mit Pentan gewaschen und im Vacuumexsiccator über Paraffinschnitzeln getrocknet.

Die Verbindung ist leicht löslich in Alkohol, Aceton, Eisessig und Benzol, schwerer in Chloroform, Ligroin, Tetrachlorkohlenstoff und Toluol, unlöslich dagegen in Wasser.

Ausbeute: 50 g = 82% der Theorie.
Schmelzpunkt: 134° korr.
0,04861 g Substanz; 0,1426 g CO_2; 0,0280 g H_2O.
$C_{21}H_{20}O_2$. Ber. C 82,89; H 6,58.
Gef. C 83,08; H 6,69.

4,4'Diacetyl-bisoxyphenyl-methyl-p-methylphenyl-methan.

Aus 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-p-methylphenyl-methan und Acetylchlorid.

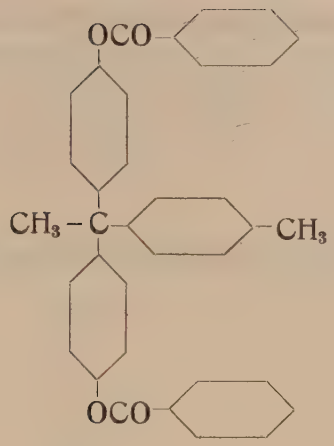


1,52 g 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-p-methyl-phenyl-methan werden in 20 g Pyridin gelöst und unter guter Eiskühlung tropfenweise mit 2 g Acetylchlorid versetzt. Nach 10—12stündigem Erhitzen gießt man die Pyridinlösung in 1 l 5%ige Schwefelsäure unter ständigem Umrühren ein. Die schnell verharzende Fällung muß alsdann 3 mal mit je 1 l Wasser ausgekocht werden, um die überschüssige Schwefelsäure zu entfernen, worauf das Harz in einer Mischung von gleichen Teilen Alkohol und Aceton gelöst und mit Entfärbungskohle 2 Std. unter Rückflußkühlung erhitzt wird. Die heiß filtrierte Lösung tropft man in Eiswasser ein, kocht die harzige Fällung mit Wasser und fällt nochmals in derselben Weise um.

Ausbeute: 1,54 g = 79% der Theorie.
Schmelzpunkt: Die Verbindung ist harzig.
0,05264 g Substanz; 0,1494 g CO_2; 0,0295 g H_2O.
$C_{25}H_{24}O_4$. Ber. C 77,32; H 6,19.
Gef. C 77,44; H 6,24.

4,4'Dibenzoyl-bisoxyphenyl-p-methylphenyl-methyl-methan.

Aus 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-p-methylphenyl-methan und Benzoylchlorid.



Zu einer Lösung von 1,52 g 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-p-methylphenyl-methan in 20 g Pyridin gibt man unter guter Eiskühlung nach und nach 2 g Benzoylchlorid. Zur Vervollständigung der Umsetzung muß die Pyridinlösung nach 12stündigem Stehen 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt werden. Nach dem Erkalten wird die Lösung langsam in 1 l kalte 5%ige Schwefelsäure eingerührt. Die entstehende Fällung filtriert man ab, worauf man mit Wasser, dann mit 1%iger Sodalösung und anschließend nochmals mit Wasser nachwäscht. Das Produkt wird in einer Mischung von 90% Aceton und 10% Alkohol gelöst und mit aktiver Kohle 1 Std. lang erhitzt. Die erkaltete Lösung filtriert man und läßt sie vorsichtig in Eiswasser einfließen. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Den Filterrückstand unterzieht man nach dem Trocknen noch 2 mal demselben Reinigungsverfahren.

Ausbeute: 2 g = 78% der Theorie.

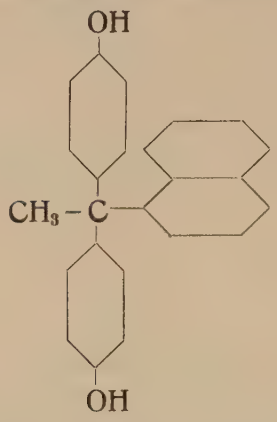
Schmelzpunkt: Die Verbindung ist harzig.

0,04934 g Substanz; 0,1480 g CO_2; 0,0243 g H_2O.

$C_{35}H_{28}O_4$. Ber. C 82,03; H 5,46.

Gef. C 81,81; H 5,51.

4,4'Bisoxyphenyl-methyl-α-naphthyl-methan.



Aus Methyl-α-naphthyl-keton und kristallisiertem Phenol mit gasförmiger Salzsäure als Kondensationsmittel.

Eine Mischung von 17 g Methyl-α-naphthyl-keton und 28 g Phenol wird geschmolzen, in einer Glasstöpselflasche mit Chlorwasserstoff gesättigt und 14 Tage einer Temperatur von 40° ausgesetzt. Dann zerkleinert man das gebildete Reaktionsprodukt und kocht es 5 mal mit je 2 l Wasser aus, um die Überschüsse des Phenols und des Chlorwasserstoffs zu entfernen. Nach Lösung des Rückstandes in 10%iger Natronlauge wird filtriert und das Filtrat in 10%ige Salzsäure eingerührt. Alsdann saugt man die Fällung ab, wäscht mit Wasser und trocknet. Das getrocknete Produkt wird in einer Mischung von gleichen Teilen Alkohol und Aceton gelöst und mit aktiver Kohle 3 Std. unter Rückflußkühlung gekocht. Die erkaltete filtrierte Lösung läßt man in Eiswasser eintropfen und wäscht die entstehende Fällung gut mit Wasser aus. Zweckmäßig fällt man das Reaktionsprodukt noch 3 mal in derselben Weise um.

Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol, Aceton und Eisessig, schwerer in Methanol, unlöslich dagegen in Wasser.

Ausbeute: 17,2 g = 50% der Theorie.

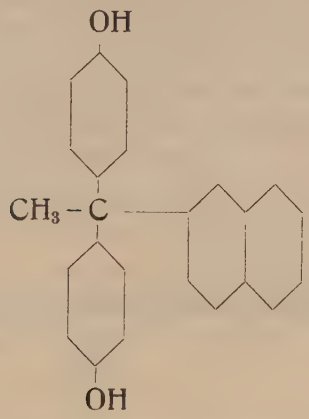
Schmelzpunkt: Die Substanz beginnt bei 160° zu sintern.

0,04705 g Substanz; 0,14562 g CO_2; 0,0257 g H_2O.

$C_{24}H_{20}O_2$. Ber. C 84,71; H 5,88.

Gef. C 84,41; H 6,11.

4,4'Bisoxyphenyl-methyl-β-naphthyl-methan.



Aus Methyl-β-naphthyl-keton und Phenol mit gasförmiger Salzsäure als Kondensationsmittel.

17 g Methyl-β-naphthyl-keton und 28 g Phenol schmilzt man zusammen, sättigt mit gasförmiger Salzsäure und läßt 14 Tage unter häufigem Umschütteln in einer gut verschlossenen Glasstöpselflasche bei 40° stehen.

Das fest gewordene Reaktionsprodukt muß zerkleinert und 3 mal mit 2 l Wasser ausgekocht werden, um Phenol und Salzsäure zu entfernen. Den Rückstand löst man in 10%iger kalter Natronlauge und filtriert durch eine Glasfrittennutsche. Durch Ansäuern des Filtrates mit 10%iger Salzsäure entsteht ein grauer Niederschlag, den man absaugt und mit Wasser wäscht. Der gut getrocknete Filterrückstand wird in 250 g Methanol gelöst und mit Ent-

färbungskohle 2 Std. unter Rückflußkühlung erhitzt. Nun läßt man erkalten und tropft die filtrierte Lösung unter ständigem Umrühren in Eiswasser ein. Der schon etwas hellere Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach 2 maliger Wiederholung dieses Reinigungsverfahrens ist die Verbindung weiß und analysenrein.

Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol, Eisessig und Aceton, schwerer in Methanol, fast unlöslich in Wasser.

Ausbeute: 14,25 g = 41% der Theorie.

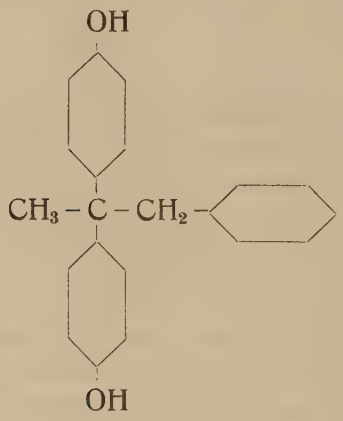
Schmelzpunkt: Die Substanz sintert bei ca. 110°.

0,04556 g Substanz; 0,14155 g CO_2; 0,0241 g H_2O.

$C_{24}H_{20}O_2$. Ber. C 84,71; H 5,88.

Gef. C 84,78; H 5,64.

4,4'Bisoxyphenyl-methyl-benzyl-methan.



Aus Methyl-benzyl-keton und kristallisiertem Phenol mit gasförmiger Salzsäure als Kondensationsmittel.

In einer Glasstöpselflasche gibt man 13,4 g Methyl-benzyl-keton und 28 g Phenol zusammen, schmilzt diese

Mischung auf dem Wasserbad und leitet bis zur Sättigung gasförmige Salzsäure ein, worauf man die Flasche gut verschlossen einer Temperatur von 40° aussetzt. Nach 3 wöchiger Reaktionsdauer ist der Inhalt der Flasche fest geworden und muß zerkleinert und 5 mal mit je 2 l Wasser zur Entfernung des überschüssigen Kondensationsmittels und des unverbrauchten Phenols gekocht werden. Den Rückstand löst man in 10%iger Natronlauge und filtriert. Das Filtrat wird mit 10%iger Salzsäure angesäuert, worauf man den entstandenen Niederschlag absaugt, mit Wasser wäscht und nach gründlicher Trocknung in einer Mischung von gleichen Teilen Alkohol und Aceton gelöst kocht. Die erkaltete filtrierte Lösung läßt man in Eiswasser eintropfen, trennt den entstandenen Niederschlag ab, worauf man den gewaschenen und getrockneten Niederschlag noch 2 mal demselben Reinigungsverfahren unterzieht. Anschließend wird das Produkt aus Methanol umkristallisiert.

Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol und Aceton, schwerer in Methanol, unlöslich in Wasser.

Ausbeute: 20 g = 66% der Theorie.

Schmelzpunkt: 221° korr.

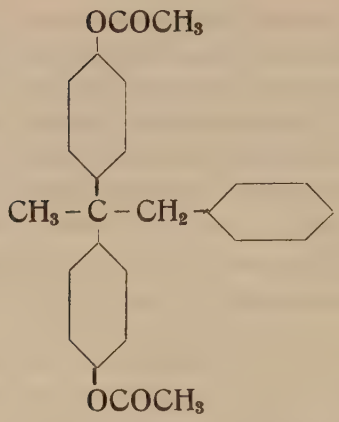
0,04911 g Substanz; 0,1492 g CO_2; 0,0285 g H_2O.

$C_{21}H_{20}O_2$. Ber. C 82,89; H 6,58.
Gef. C 82,86; H 6,49.

4,4'Diacetyl-bisoxyphenyl-methyl-benzyl-methan.

Aus 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-benzyl-methan und Acetylchlorid.

In die Lösung von 3 g 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-benzyl-methan in 25 g Pyridin werden unter Eiskühlung 3 g Acetylchlorid eingetropft, worauf die Pyridinlösung nach 12stündigem Stehen in 1 l 5%iger Schwefelsäure eingerührt wird. Den entstandenen Niederschlag filtriert man ab und wäscht gut mit Wasser nach. Der getrocknete



Filterrückstand muß alsdann in einer Mischung von 90% Alkohol und 10% Aceton mit Entfärbungskohle 2 Std. unter Rückflußkühlung gekocht werden. Anschließend gießt man die erkaltete filtrierte Lösung in Eiswasser ein und fällt den entstehenden Niederschlag noch 2 mal in derselben Weise um.

Ausbeute: 3 g = 77% der Theorie.

Schmelzpunkt: 123° korr.

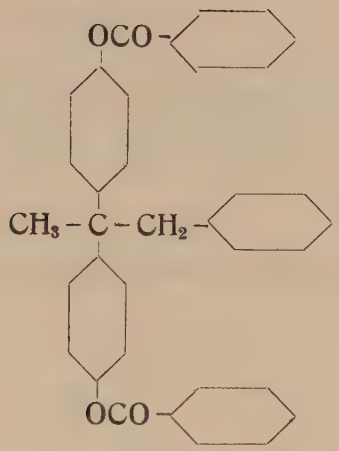
0,04987 g Substanz; 0,14135 g CO_2; 0,0277 g H_2O.

$C_{25}H_{24}O_4$. Ber. C 77,32; H 6,19.
Gef. C 77,32; H 6,22.

4,4'Dibenzoylbisoxyphenyl-methyl-benzyl-methan.

Aus 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-benzyl-methan und Benzoylchlorid.

3 g 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-benzyl-methan werden in 25 g Pyridin gelöst und langsam unter Eiskühlung mit 3 g Benzoylchlorid versetzt. Nach 12stündigem Stehen erhitzt man die Pyridinlösung zur Vervollständigung der Umsetzung 2—3 Std. auf dem Wasserbad, worauf man nach dem Erkalten die Lösung langsam in 1 l 5%ige Schwefelsäure einfließen läßt. Die Fällung wird abgesaugt,



mit Wasser, dann mit 1%iger Sodalösung und anschließend nochmals mit Wasser gewaschen. Den getrockneten Filterrückstand löst man in einer Mischung von 90% Alkohol und 10% Aceton und erhitzt 3 Std. mit aktiver Kohle unter Rückflußkühlung. Die erkaltete filtrierte Lösung rührt man langsam in Eiswasser ein, worauf man das Reaktionsprodukt nochmals aus Alkohol-Aceton umfällt.

Ausbeute: 4,5 g = 88% der Theorie.

Schmelzpunkt: 158° korr.

0,0490 g Substanz; 0,1477 g CO_2; 0,0243 g H_2O.

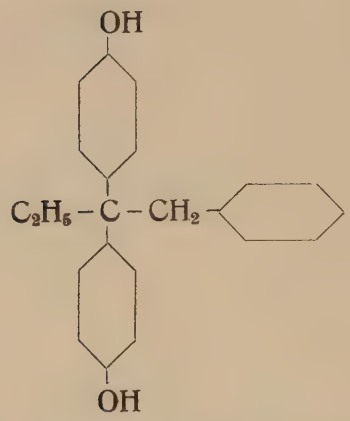
$C_{35}H_{28}O_4$. Ber. C 82,03; H 5,47.

Gef. C 82,25; H 5,55.

4,4'Bisoxyphenyl-äthyl-benzyl-methan.

Aus Äthyl-benzyl-keton und kristallisiertem Phenol mit gasförmiger Salzsäure als Kondensationsmittel.

7,4 g Äthyl-benzyl-keton und 14 g Phenol werden zusammen geschmolzen und nach Sättigung mit Chlorwasserstoff 12 Tage unter häufigem Umschütteln in einer gut verschlossenen Glasstöpselflasche bei 40° stehen ge-

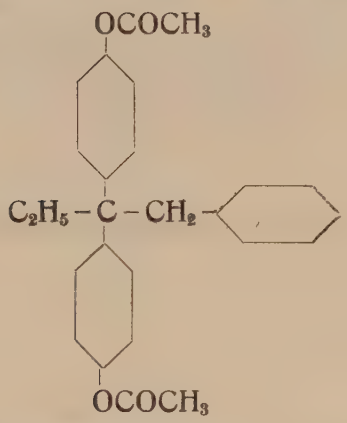


lassen. Nachdem das Reaktionsprodukt fest geworden ist, wird es zerkleinert und 5 mal mit je 2 l Wasser ausgekocht. Den Rückstand löst man in 10%iger Natronlauge und filtriert die Lösung durch eine Glasfrittennutsche. Nach dem Ansäuern des Filtrats mit 10%iger Salzsäure wird die entstandene Fällung abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Zur weiteren Reinigung muß das Kondensationsprodukt in einer Mischung von gleichen Teilen Alkohol und Aceton gelöst und mit aktiver Kohle 3 Std. unter Rückflußkühlung gekocht werden. Die erkaltete filtrierte Lösung gießt man in Eiswasser ein, trennt den entstandenen Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und trocknet. Dieses Reinigungsverfahren wird noch 2 mal wiederholt. Da das Reaktionsprodukt noch gelblich gefärbt ist, kristallisiert man es aus verdünntem Alkohol und anschließend aus Äthylbenzol um. Die aus Äthylbenzol ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, mit Pentan gewaschen und im Vakuum über Paraffinschnitzeln getrocknet.

Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol, Aceton und Eisessig, schwerer in Äthylbenzol, gering löslich in heißem Wasser.

Ausbeute: 10 g = 63% der Theorie.
Schmelzpunkt: 168° korr.
0,05226 g Substanz; 0,1586 g CO_2; 0,0334 g H_2O.
$C_{22}H_{22}O_2$. Ber. C 83,02; H 6,92.
Gef. C 82,77; H 6,96.

4,4'Diacetyl-bisoxyphenyl-äthyl-benzyl-methan.

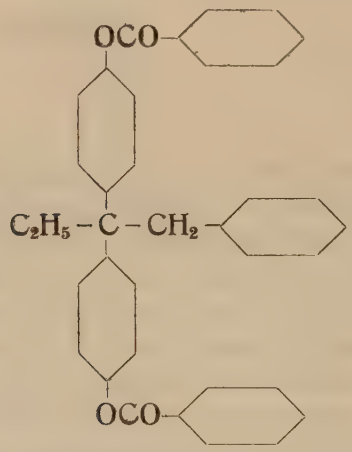


Aus 4,4'Bisoxyphenyl-äthyl-benzyl-methan und Acetylchlorid.

1,6 g 4,4'Bisoxyphenyl-äthyl-benzyl-methan löst man in 20 g Pyridin und versetzt tropfenweise unter Eiskühlung mit 2 g Acetylchlorid. Nach 12stündigem Stehen wird die Pyridinlösung in 1 l kalte 5%ige Schwefelsäure eingerührt. Der harzige Niederschlag muß alsdann 3 mal mit je 1 l Wasser ausgekocht und anschließend in einer Mischung von 90% Alkohol und 10% Aceton gelöst werden. Diese Lösung wird mit aktiver Kohle 3 Std. unter Rückflußkühlung erhitzt und nach dem Erkalten filtriert. Nach vorsichtigem Einrühren des Filtrates in Eiswasser wird die entstehende Fällung abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Alkohol-Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 1,5 g = 74% der Theorie.
Schmelzpunkt: 147° korr.
0,0481 g Substanz; 0,13645 g CO_2; 0,0279 g H_2O.
$C_{26}H_{26}O_4$. Ber. C 77,61; H 6,47.
Gef. C 77,39; H 6,49.

4,4'Dibenzoyl-bisoxyphenyl-äthyl-benzyl-methan.



Aus 4,4'Bisoxyphenyl-äthyl-benzyl-methan und Benzoylchlorid.

In die Lösung von 1,6 g 4,4'Bisoxyphenyl-äthyl-benzyl-methan in 20 g Pyridin werden langsam in kleinen Portionen unter Eiskühlung 2 g Benzoylchlorid eingetropft. Nachdem die Lösung 8 Std. gestanden hat, erhitzt man sie zur Vervollständigung der Umsetzung 3 Std. auf dem Wasserbad. Die erkaltete Pyridinlösung muß in 1 l kalte 5%ige Schwefelsäure eingerührt werden. Es entsteht eine harzige Fällung, die man mit Wasser, dann mit 1%iger Sodalösung und anschließend nochmals mit Wasser auskocht. Das zurückgebliebene Harz wird in einer Mischung von gleichen Teilen Alkohol und Aceton gelöst und mit

Entfärbungskohle 2 Std. unter Rückflußkühlung erhitzt. Nach Filtrierung der erkalteten Lösung gießt man in Eiswasser ein und wäscht den Niederschlag nach dem Absaugen gut mit Wasser. Zum Schluß muß das Reaktionsprodukt aus Alkohol-Aceton umkristallisiert werden.

Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol, Aceton, Methanol und Eisessig, dagegen unlöslich in Wasser.

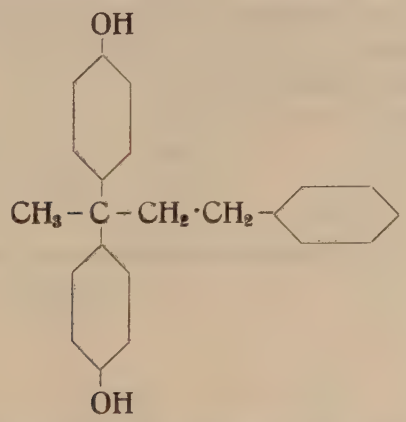
Ausbeute: 2 g = 76% der Theorie.

Schmelzpunkt: 166° korr.

0,05109 g Substanz; 0,1535 g CO_2; 0,0257 g H_2O.

$C_{36}H_{30}O_4$. Ber. C 82,13; H 5,70.
Gef. C 81,94; H 5,71.

2-[4,4'Bisoxyphenyl]-3-benzyl-propan.



Aus Benzylaceton und Phenol mit gasförmiger Salzsäure als Kondensationsmittel.

29,6 g Benzylaceton werden mit 56 g Phenol zusammen geschmolzen, in einer Glasstöpselflasche mit gasförmiger Salzsäure gesättigt und 20 Tage unter häufigem Umschütteln in einem Lichtbad bei 40° verschlossen stehen gelassen. Dann wird die gelblich-rote, dünnflüssige Masse

4 mal mit je 2 l Wasser ausgekocht, um überschüssiges Phenol und unverbrauchte Salzsäure zu entfernen. Anschließend muß das Reaktionsprodukt in 10%iger Natronlauge gelöst und die Lösung filtriert werden. Das Filtrat säuert man mit 10%iger Salzsäure an, filtriert den entstehenden Niederschlag, wäscht mit Wasser nach und trocknet. Die getrocknete Fällung wird in einer Mischung von gleichen Teilen Alkohol und Aceton gelöst und mit Entfärbungskohle 2 Std. unter Rückflußkühlung erhitzt. Die erkaltete filtrierte Lösung läßt man in Eiswasser eintropfen und wäscht die entstandene Fällung nach dem Abfiltrieren gut mit Wasser aus. Der getrocknete Filterrückstand wird noch 2 mal demselben Reinigungsverfahren unterzogen. Das so gereinigte Präparat kann man zum Schluß noch aus verdünnter Essigsäure umkristallisieren.

Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol, Aceton und Eisessig, fast unlöslich dagegen in Wasser.

Ausbeute: 12,5 g = 20% der Theorie.

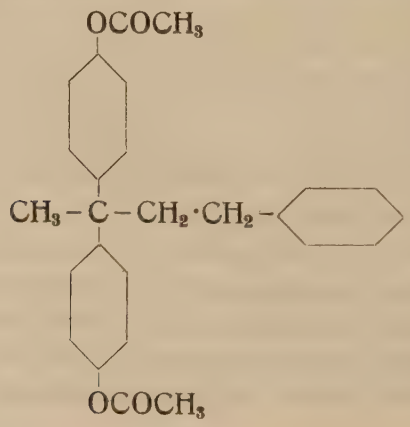
Schmelzpunkt: 187° korr.

0,04974 g Substanz; 0,1513 g CO_2; 0,0286 g H_2O.

$C_{22}H_{22}O_2$. Ber. C 83,01; H 6,92.

Gef. C 83,00; H 7,11.

2-[4,4'Diacetyl-bisoxyphenyl]-3-benzyl-propan.



Aus 2-[4,4'Bisoxyphenyl]-3-benzyl-propan und Acetylchlorid.

1,59 g 2-[4,4'Bisoxyphenyl]-3-benzyl-propan werden in 20 g Pyridin gelöst und unter guter Kühlung tropfenweise mit 2 g Acetylchlorid versetzt. Nach 12stündigem Stehen rührt man die Pyridinlösung in 1 l 5%ige Schwefelsäure ein. Es entsteht eine harzige Fällung, die 2 mal mit je 1 l Wasser ausgekocht werden muß. Der Rückstand wird in einer Mischung von gleichen Teilen Alkohol und Aceton gelöst und mit aktiver Kohle 2 Std. unter Rückflußkühlung gekocht. Beim Einfließenlassen dieser erkalteten filtrierten Lösung in Eiswasser entsteht eine harzige Fällung, die man mit Wasser auskocht und noch 2 mal demselben Reinigungsverfahren unterzieht.

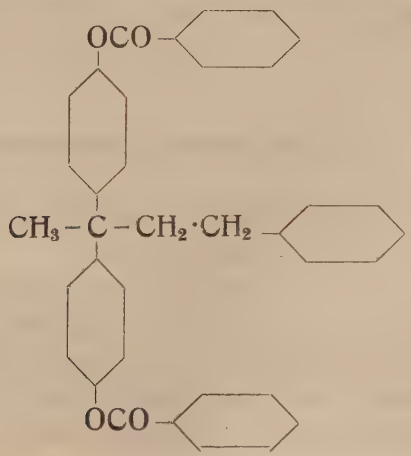
Ausbeute: 1 g = 50% der Theorie.

Schmelzpunkt: Die Substanz ist harzig.

0,05179 g Substanz; 0,1478 g CO_2; 0,0290 g H_2O.

$C_{26}H_{26}O_4$. Ber. C 77,61; H 6,47.
Gef. C 77,83; H 6,27.

2-[4,4'Dibenzoyl-bisoxy-phenyl]-3-benzyl-propan.



Aus 2-[4,4'Bisoxyphenyl]-3-benzyl-propan und Benzoylchlorid.

1,59 g 2-[4,4'Bisoxyphenyl]-3-benzyl-propan löst man in 20 g Pyridin und versetzt diese Lösung tropfenweise unter guter Eiskühlung mit 2 g Benzoylchlorid. Nach 15stündigem Stehen wird das Reaktionsprodukt zur Vervollständigung der Umsetzung 3 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Sodann rührt man die erkaltete Pyridinlösung in 1 l kalte 5%ige Schwefelsäure ein. Die harzige Fällung wird mit Wasser, dann mit 1%iger Sodalösung zur Entfernung der Benzoesäure und anschließend nochmals mit Wasser ausgekocht. Den Rückstand löst man in einer Mischung von gleichen Teilen Alkohol und Aceton und erhitzt 3 Std. mit aktiver Kohle unter Rückflußkühlung. Die erkaltete filtrierte Lösung wird in Eiswasser eingerührt und die hierbei entstehende Fällung abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Dieses Reinigungsverfahren muß wiederholt werden. Zum Schluß kristallisiert man das Reaktionsprodukt aus verdünnter Essigsäure um.

Ausbeute: 1,9 g = 72% der Theorie.

Schmelzpunkt: 142° korr.

0,05202 g Substanz; 0,1566 g CO_2; 0,0269 g H_2O.

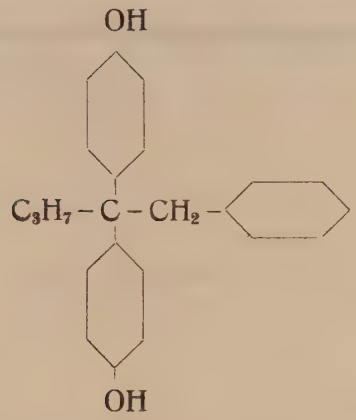
$C_{36}H_{30}O_4$. Ber. C 82,12; H 5,70.

Gef. C 82,15; H 5,79.

4,4'Bisoxyphenyl-propyl-benzyl-methan.

Aus Propylbenzylketon und Phenol mit gasförmiger Salzsäure als Kondensationsmittel.

9 g Propylbenzylketon werden mit 14 g Phenol in einer Glasstöpselflasche zusammen geschmolzen, mit gasförmiger Salzsäure gesättigt und 18 Tage bei 40° in einem Lichtbad verschlossen aufbewahrt. Nach Zerkleinerung des fest gewordenen Reaktionsproduktes kocht man 5mal mit



je 2 l Wasser aus und löst den Rückstand in 10%iger Natronlauge, worauf man die Lösung filtriert. Das Filtrat wird mit 10%iger Salzsäure angesäuert und die entstehende Fällung abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Sodann löst man das Kondensationsprodukt in einer Mischung von gleichen Teilen Alkohol und Aceton und erhitzt mit aktiver Kohle 3 Std. unter Rückflußkühlung. Die erkaltete filtrierte Lösung wird in Eiswasser eingetropft, die entstehende Fällung nach dem Abfiltrieren gut mit Wasser gewaschen. Diese Umfällung muß noch 2mal wiederholt werden. Dann kristallisiert man die Verbindung aus Äthylbenzol um. Die aus Äthylbenzol ausgeschiedenen Kristalle trennt man ab, wäscht sie mit Pentan nach und trocknet im Vakuumexsiccator über Paraffinschnitzeln. Das Präparat muß unter Luftabschluß aufbewahrt werden, da es sich an der Luft leicht verfärbt.

Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol, Aceton, Methanol und Eisessig, schwerer in Äthylbenzol, fast unlöslich in Wasser.

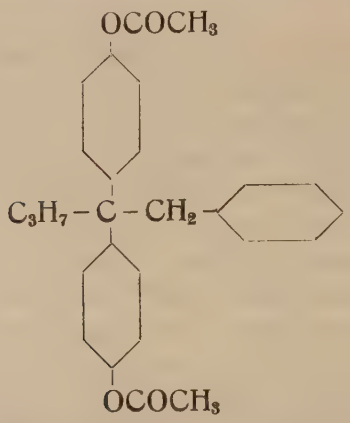
Ausbeute: 10 g = 60% der Theorie.

Schmelzpunkt: 208° korr.

0,04365 g Substanz; 0,1327 g CO_2; 0,0277 g H_2O.

$C_{23}H_{24}O_2$. Ber. C 83,13; H 7,23.
Gef. C 82,91; H 7,10.

4,4'Diacetyl-bisoxyphenyl-propyl-benzyl-methan.



Aus 4,4'Bisoxyphenyl-propyl-benzyl-methan und Acetylchlorid.

1,7 g 4,4'Bisoxyphenyl-propyl-benzyl-methan werden in 20 g Pyridin gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit 2 g Acetylchlorid versetzt. Nach 10stündigem Stehen gießt man die Pyridinlösung langsam unter stetigem Umrühren in 1 l 5%ige Schwefelsäure ein. Die entstehende Fällung wird abfiltriert und gut mit Wasser gewaschen. Den getrockneten Rückstand löst man in einem Gemisch von gleichen Teilen Alkohol und Aceton und kocht mit Entfärbungskohle 3 Std. unter Rückflußkühlung. Nach dem Erkalten wird die Lösung filtriert und in Eiswasser eingetropft. Den abgesaugten und nach dem Waschen mit Wasser getrockneten Niederschlag fällt man noch 2mal in derselben Weise um.

Ausbeute: 1,5 g = 72% der Theorie.

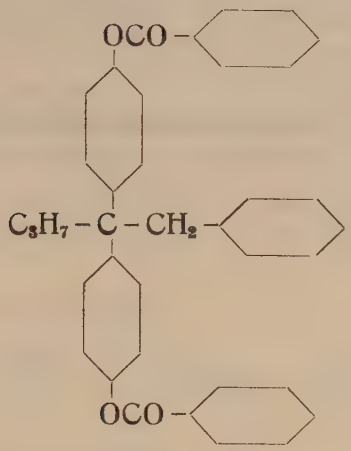
Schmelzpunkt: Die Substanz erweicht unterhalb 100°.

0,04628 g Substanz; 0,13245 g CO_2; 0,0286 g H_2O.

$C_{27}H_{28}O_4$. Ber. C 77,88; H 6,73.

Gef. C 78,05; H 6,92.

4,4'Dibenzoyl-bisoxyphenyl-propyl-benzyl-methan.



Aus 4,4'Bisoxyphenyl-propyl-benzyl-methan und Benzoylchlorid.

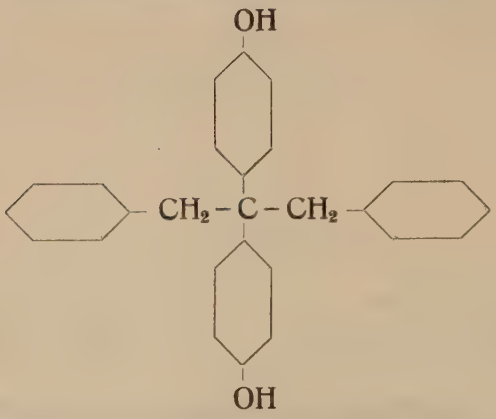
1,7 g 4,4'Bisoxyphenyl-propyl-benzyl-methan werden in einer Lösung von 25 g Pyridin durch tropfenweise Zugabe von 2 g Benzoylchlorid benzoyliert. Das Reaktionsprodukt bleibt 12 Std. stehen und wird dann zur Vervollständigung der Umsetzung 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten kann man das 4,4'Dibenzoyl-bisoxyphenyl-propyl-benzyl-methan durch Eingießen in 1 l 5%ige Schwefelsäure zur Ausscheidung bringen. Man kocht den harzigen Niederschlag mit Wasser, dann mit 1%iger Sodalösung und nochmals mit Wasser aus. Der Rückstand wird in einer Mischung von gleichen Teilen Alkohol und Aceton gelöst und unter Rückflußkühlung 2 Std. mit aktiver Kohle gekocht. Die erkaltete filtrierte Lösung rührt man in Eiswasser ein, saugt die entstandene Fällung ab, wäscht mit Wasser und trocknet. Nach nochmaligem Umfällen aus Alkohol-Aceton ist die Verbindung rein.

Ausbeute: 2 g = 74% der Theorie.

Schmelzpunkt: Die Substanz sintert bei ca. 70°.

0,0489 g Substanz; 0,1470 g CO_2; 0,0263 g H_2O.
$C_{37}H_{32}O_4$. Ber. C 82,22; H 5,93.
Gef. C 81,99; H 6,02.

4,4'Bisoxyphenyl-di-benzyl-methan.



Aus Dibenzylketon und Phenol mit gasförmiger Salzsäure als Kondensationsmittel.

10,5 g Dibenzylketon und 15 g Phenol werden zusammen geschmolzen, mit gasförmiger Salzsäure gesättigt und 3 Wochen in einer gut verschlossenen Glasstöpselflasche unter häufigem Umschütteln bei 40° stehen gelassen. Das gelblich gefärbte Reaktionsprodukt muß 5mal mit je 1 l Wasser ausgekocht werden. Hierbei gehen das unverbrauchte Phenol und die überschüssige Salzsäure in Lösung. Den Rückstand löst man in 10%iger Natronlauge und filtriert. Das Filtrat wird mit 10%iger Salzsäure angesäuert, die entstehende Fällung abfiltriert und mit Wasser gut gewaschen. Den getrockneten Filterrückstand löst man in einer Mischung von gleichen Teilen Alkohol und Aceton und kocht ihn mit etwas aktiver Kohle 2 Std. unter Rückflußkühlung. Die erkaltete filtrierte Lösung wird in Eiswasser eingetropft, worauf man den entstandenen

Niederschlag absaugt und nach gründlichem Auswaschen mit Wasser trocknet. Dieses Reinigungsverfahren wiederholt man zweckmäßig noch 2mal. Zum Schluß wird das 4,4'Bisoxyphenyl-di-benzyl-propan aus Wasser und anschließend aus Toluol umkristallisiert. Die aus Toluol ausgeschiedenen Kristalle trennt man ab, wäscht mit Pentan und trocknet im Vakuumexsiccator über Paraffinschnitzeln.

Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol, Eisessig, Aceton und Methanol, schwerer in heißem Wasser und in Toluol.

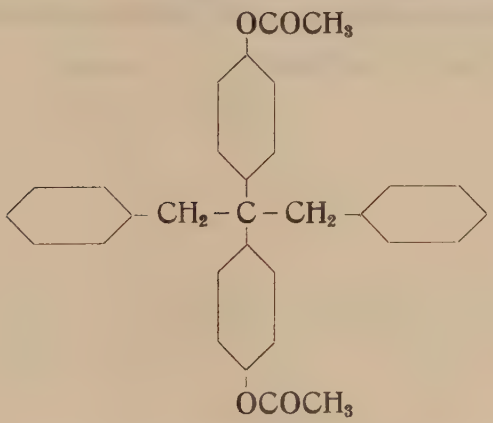
Ausbeute: 10 g = 53% der Theorie.

Schmelzpunkt: 192° korr.

0,0497 g Substanz; 0,15415 g CO_2; 0,0278 g H_2O.

$C_{27}H_{24}O_2$. Ber. C 85,26; H 6,32.
Gef. C 84,98; H 6,29.

4,4'Diacetyl-bisoxyphenyl-di-benzyl-methan.



Aus 4,4'Bisoxyphenyl-di-benzyl-methan und Acetylchlorid.

Die Acetylierung des 4,4'Bisoxyphenyl-di-benzyl-methans gelingt leicht durch Lösung dieser Verbindung in 20 g Pyridin und Zutropfen von 2 g Acetylchlorid in die

1,9 g 4,4'Bisoxyphenyl-di-benzyl-methan enthaltende Pyridinlösung. Nach 10stündigem Stehen wird diese Lösung in 1 l kalte 5%ige Schwefelsäure eingegossen. Die entstehende harzige Fällung kocht man 3mal mit Wasser aus. Der Rückstand wird in einer Mischung von gleichen Teilen Alkohol und Aceton gelöst und 2 Std. mit aktiver Kohle erhitzt. Die heiß filtrierte Lösung tropft man in Eiswasser ein, trennt den entstehenden Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und trocknet. Zur völligen Reinigung wird das Reaktionsprodukt aus Alkohol-Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 1,5 g = 64% der Theorie.

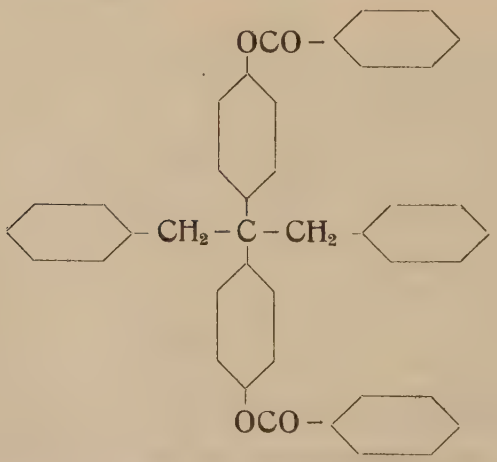
Schmelzpunkt: 187° korr.

0,0453 g Substanz; 0,1534 g CO_2; 0,0251 g H_2O.

$C_{31}H_{28}O_4$. Ber. C 80,17; H 6,03.

Gef. C 80,43; H 6,20.

4,4'Dibenzoyl-bisoxyphenyl-di-benzyl-methan.

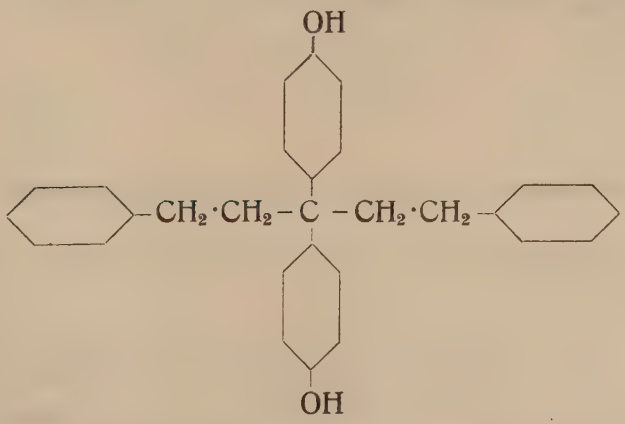


Aus 4,4'Bisoxyphenyl-di-benzyl-methan und Benzoylchlorid.

1,9 g 4,4'Bisoxyphenyl-di-benzyl-methan werden in 20 g Pyridin gelöst und unter guter Eiskühlung tropfenweise mit 2,5 g Benzoylchlorid versetzt. Nach 12stündigem Stehen dient ein 2stündiges Erhitzen auf dem Wasserbad zur Vervollständigung der Umsetzung. Durch Eingießen der erkalteten Pyridinlösung in 1 l 5%ige Schwefelsäure entsteht eine gelblich gefärbte Fällung, die abfiltriert und gut mit Wasser gewaschen wird. Durch weiteres Auswaschen mit 1%iger Sodalösung und Wasser wird die Benzoesäure entfernt. Man extrahiert den Filterrückstand mit Aceton und Methanol. Hierdurch werden die Verunreinigungen entfernt, und das 4,4'Dibenzoyl-bisoxyphenyl-di-benzyl-methan bleibt ungelöst zurück.

Ausbeute: 1,9 g = 64% der Theorie.
Schmelzpunkt: 213—215°.
0,04653 g Substanz; 0,14265 g CO_2; 0,0234 g H_2O.
$C_{41}H_{32}O_4$. Ber. C 83,67; H 5,44.
Gef. C 83,66; H 5,63.

1,5 Diphenyl-3-[4,4'bisoxyphenyl]-pentan.



Aus Dibenzylaceton und Phenol mit gasförmiger Salzsäure als Kondensationsmittel.

12 g Dibenzylaceton werden in einer Glasstöpselflasche mit 15 g Phenol zusammen geschmolzen und mit gasförmiger Salzsäure gesättigt. Diese Mischung läßt man in der gut verschlossenen Flasche 14 Tage unter häufigem Umschütteln in einem Lichtbad bei 40° stehen. Danach muß das Kondensationsprodukt 5mal mit je 1 l Wasser ausgekocht werden. Den Rückstand löst man in 10%iger Natronlauge und filtriert. Nach dem Ansäuern des Filtrats mit 10%iger Salzsäure saugt man den entstehenden Niederschlag ab und wäscht gut mit Wasser nach. Der getrocknete Filterrückstand wird in Aceton gelöst und 2 Std. mit Entfärbungskohle unter Rückflußkühlung gekocht. Die erkaltete filtrierte Lösung läßt man in Eiswasser eintropfen, wäscht die gebildete Fällung nach der Absaugung gut mit Wasser und trocknet. Dieses Reinigungsverfahren muß noch 2mal wiederholt werden.

Die Substanz ist leicht löslich in Aceton, Methanol und Alkohol, dagegen fast unlöslich in Wasser.

Ausbeute: 7 g = 34% der Theorie.

Schmelzpunkt: 187°.

0,04626 g Substanz; 0,1417 g CO_2; 0,0286 g H_2O.

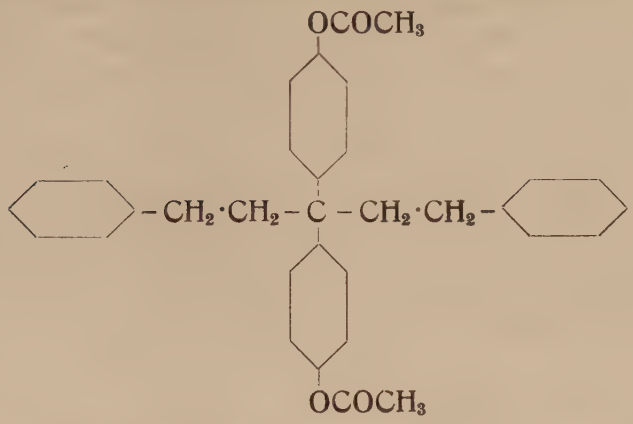
$C_{29}H_{28}O_2$. Ber. C 85,29; H 6,86.
Gef. C 84,99; H 7,04.

1,5 Diphenyl-3-[4,4'diacetyl-bisoxyphenyl]-pentan.

Aus 1,5 Diphenyl-3-[4,4'bisoxyphenyl]-pentan und Acetylchlorid.

2 g 1,5 Diphenyl-3-[4,4'bisoxyphenyl]-pentan löst man in 20 g Pyridin und versetzt unter Eiskühlung tropfenweise mit 2 g Acetylchlorid. Nach 12stündigem Stehen wird die Pyridinlösung in 1 l 5%ige Schwefelsäure eingegossen. Die entstandene Fällung kocht man 2mal mit

je 1 l Wasser aus. Nach 3maligem Umkristallisieren aus Methanol-Aceton ist die Verbindung analysenrein.



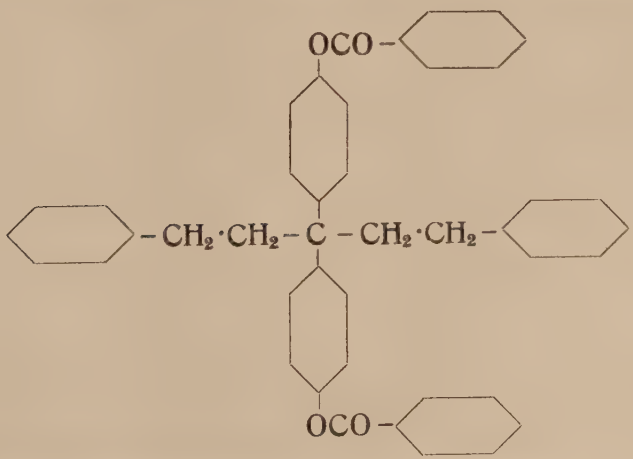
Ausbeute: 1,5 g = 60% der Theorie.

Schmelzpunkt: 157°.

0,0489 g Substanz; 0,1429 g CO_2; 0,0251 g H_2O.

$C_{33}H_{32}O_4$. Ber. C 80,49; H 6,49.
Gef. C 80,40; H 6,56.

1,5 Diphenyl-3-[4,4'Dibenzoyl-bisoxyphenyl]-pentan.



Aus 1,5 Diphenyl-3-[4,4'bisoxyphenyl]-pentan und Benzoylchlorid.

2 g 1,5 Diphenyl-3-[4,4'bisoxyphenyl]-pentan werden in *20* g Pyridin gelöst und unter guter Eiskühlung tropfenweise mit *2* g Benzoylchlorid versetzt. Nach 10-stündigem Stehen wird die Pyridinlösung zur Vervollständigung der Umsetzung 3 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Die erkaltete Pyridinlösung rührt man in 1 l 5%ige Schwefelsäure ein und kocht die entstehende harzige Fällung mit Wasser, 1%iger Sodalösung und wiederum mit Wasser aus. Der Rückstand wird 3mal aus Aceton umkristallisiert und ist dann analysenrein.

Ausbeute: *2* g = 65% der Theorie.

Schmelzpunkt: 194°.

0,04831 g Substanz; 0,14875 g CO_2; 0,0243 g H_2O.

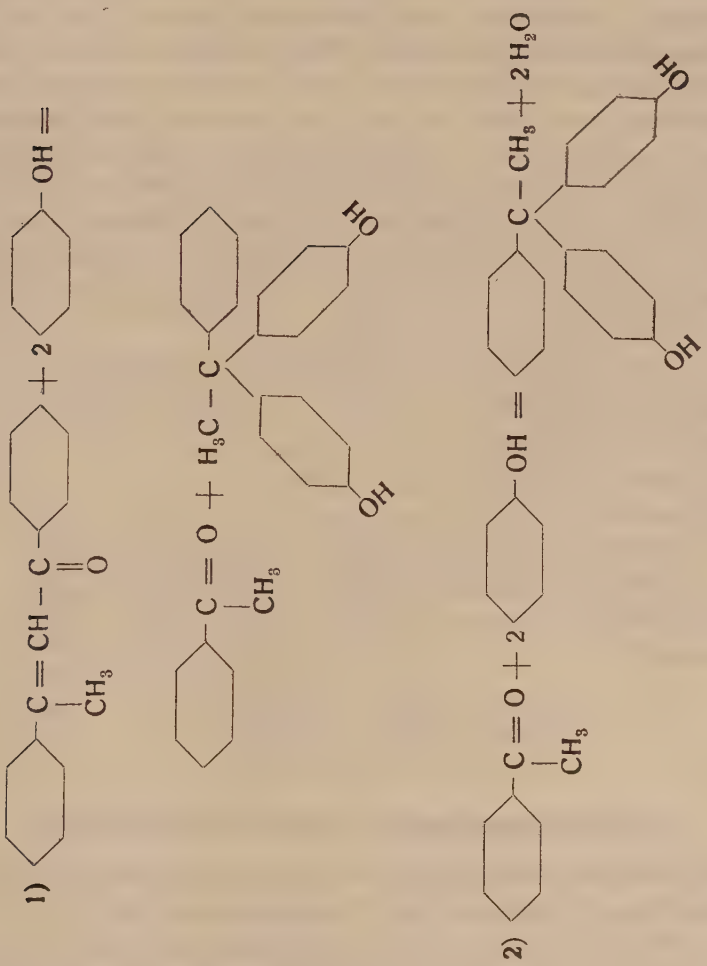
$C_{43}H_{36}O_4$. Ber. C 83,77; H 5,84.
Gef. C. 84,01; H 5,91.

Kondensationsprodukt aus Dypnon und Phenol mit gasförmiger Salzsäure als Kondensationsmittel.

Bei der Kondensation von Dypnon mit Phenol und Chlorwasserstoff als Kondensationsmittel treten 4 Moleküle Phenol in Reaktion unter Bildung von *2* Molekülen 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-phenyl-methan. Dieses Kondensationsprodukt hat nämlich den gleichen Schmelzpunkt wie dasjenige aus Acetophenon und Phenol und ergab im Gemisch mit reinem 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-phenyl-methan keine Schmelzpunktsdepression. Außerdem konnte durch die Elementaranalyse des Reaktionsproduktes seine Konstitution im Sinne obiger Verbindung bewiesen werden.

Diesen eigenartigen Reaktionsmechanismus kann man sich nur unter der Annahme erklären, daß zunächst *2* Moleküle Phenol in Reaktion treten, worauf das abgespaltene Wasser zur Aufspaltung der entstandenen Mole-

küle in 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-phenyl-methan und Acetophenon dient. Das Acetophenon reagiert dann nochmals mit 2 Molekülen Phenol. Die einzelnen Phasen der Reaktion, bei der die Salzsäure auch vielleicht nicht nur als Kondensationsmittel dient, gehen aus folgender Formulierung hervor:



22,2 g Dypnon werden mit 28 g Phenol zusammen geschmolzen und in einer Glasstöpselflasche mit gasförmiger Salzsäure gesättigt. Die gut verschlossene Flasche mit den Ausgangsprodukten bewahrt man in einem Lichtbad 14 Tage unter häufigem Umschütteln bei 40° auf. Darauf wird das Reaktionsprodukt zerkleinert und 5mal mit je 2 l Wasser ausgekocht. Den Rückstand löst man in 10%iger Natronlauge und filtriert die Lösung. Der durch Ansäuern dieser Lösung mit 10%iger Salzsäure entstehende Niederschlag wird abgefiltert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und in einer Mischung von gleichen Teilen Alkohol und Aceton mit aktiver Kohle 3 Std. unter Rückflußkühlung erhitzt. Die erkaltete filtrierte Lösung tropft man in Eiswasser ein und trocknet den gebildeten Niederschlag nach dem Absaugen und Waschen mit Wasser. Dieses Reinigungsverfahren durch Umfällen aus Alkohol-Aceton muß noch 3mal wiederholt werden.

Die Substanz ist leicht löslich in Aceton, Alkohol, Methanol und Benzol, schwerer in Eisessig, jedoch fast unlöslich in Wasser.

Ausbeute: 30 g = 52% der Theorie.

Schmelzpunkt: 187° korr.

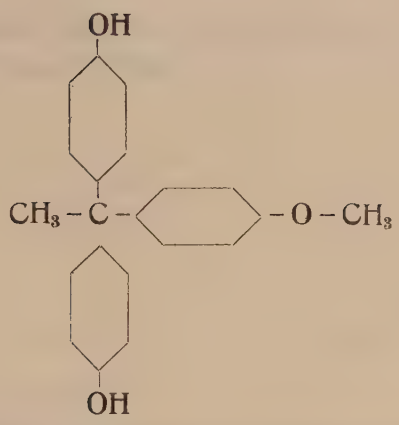
1.) 0,04845 g Substanz; 0,1475 g CO_2; 0,0274 g H_2O.
2.) 0,04867 g Substanz; 0,14725 g CO_2; 0,0271 g H_2O.
3.) 0,05054 g Substanz; 0,1535 g CO_2; 0,0288 g H_2O.

$C_{20}H_{18}O_2$. Ber. C 82,70; H 6,21.
1.) Gef. C 83,06; H 6,33.
2.) Gef. C 82,55; H 6,23.
3.) Gef. C 82,86; H 6,38.

4,4'Bisoxyphenyl-methyl-4-methoxyphenyl-methan.

Aus Methoxyacetophenon (Acetoanisol) und Phenol mit gasförmiger Salzsäure als Kondensationsmittel.

Die Mischung von 22,5 g Methoxyacetophenon und 42 g Phenol wird auf dem Wasserbad geschmolzen, in eine



Glasstöpselflasche gefüllt und gasförmige Salzsäure bis zur Sättigung eingeleitet. Hierauf verschließt man die Flasche gut und setzt sie unter häufigem Umschütteln 14 Tage einer Temperatur von 40° aus. Nach Ablauf dieser Frist wird das Kondensationsprodukt 5mal mit je 2 l Wasser ausgekocht, sodann in 10%iger Natronlauge gelöst. Die durch eine Glasfrittennutsche filtrierte Lösung säuert man mit 10%iger Salzsäure an, um alsdann den entstehenden Niederschlag abzufiltrieren und mit Wasser zu waschen. Durch Umkristallisieren aus heißem Wasser mit aktiver Kohle wird das Kondensationsprodukt analysenrein.

Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol, Aceton, Methanol und Eisessig, jedoch schwerer in heißem Wasser.

Ausbeute: 12 g = 25% der Theorie.

Schmelzpunkt: 240° korr.

0,04849 g Substanz; 0,1389 g CO_2; 0,0264 g H_2O.

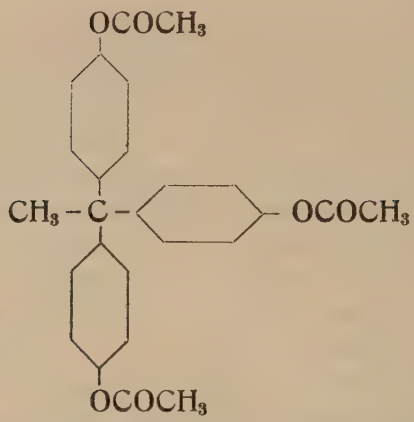
$C_{21}H_{20}O_3$. Ber. C 78,75; H 6,25.

Gef. C 78,70; H 6,25.

4,4',4"Triacetyl-tri-oxy-phenyl-methyl-methan.

Aus 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-4-methoxyphenyl-methan und Acetylchlorid.

Statt des erwarteten 4,4'Diacetyl-bisoxyphenyl-methyl-4-methoxyphenyl-methans bildet sich durch Aus-



tausch der Methoxy-Gruppe durch eine Acetylgruppe das 4,4',4"Triacetyl-tri-oxyphenyl-methyl-methan.

1,6 g 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-4-methoxyphenyl-methan löst man in 20 g Pyridin und versetzt unter Eiskühlung tropfenweise mit 2,5 g Acetylchlorid. Nach 12stündigem Stehen wird die Pyridinlösung in 1 l kalte 5%ige Schwefelsäure eingerührt. Die harzige Fällung muß 3mal mit je 1 l Wasser ausgekocht werden. Der Rückstand wird in einer Mischung von gleichen Teilen Alkohol und Aceton gelöst und unter Rückflußkühlung 3 Std. mit aktiver Kohle gekocht. Die erkaltete filtrierte Lösung läßt man in Eiswasser eintropfen und saugt den entstehenden Niederschlag ab, um ihn mit Wasser nachzuwaschen. Den getrockneten Filterrückstand fällt man noch 2mal aus Alkohol-Aceton um.

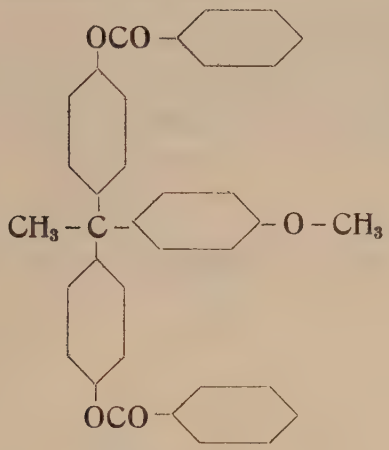
Ausbeute: 1,5 g = 72% der Theorie.

Schmelzpunkt: 169° korr.

1.) 0,05025 g Substanz; 0,1328 g CO_2; 0,0251 g H_2O.
2.) 0,05055 g Substanz; 0,1338 g CO_2; 0,0251 g H_2O.
3.) 0,0483 g Substanz; 0,1277 g CO_2; 0,0243 g H_2O.

$C_{26}H_{24}O_6$. Ber. C 72,22; H 5,56.
1.) Gef. C 72,10; H 5,48.
2.) Gef. C 72,22; H 5,56.
3.) Gef. C 72,16; H 5,63.

4,4'Dibenzoyl-bisoxyphenyl-methyl-4-methoxy-phenyl-methan.



Aus 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-4-methoxyphenyl-methan und Acetylchlorid.

1,6 g 4,4'Bisoxyphenyl-methyl-4-methoxyphenyl-methan werden in 20 g Pyridin eingelöst und unter Eiskühlung langsam mit 2 g Benzoylchlorid versetzt. Nach 12stündigem Stehen muß man die Pyridinlösung zur Vervollständigung der Umsetzung 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzen. Nach dem Erkalten gießt man die Lösung in einem dünnen Strahl in 1 l 5%ige Schwefelsäure ein und kocht den entstehenden harzigen Niederschlag zur Entfernung der Benzoesäure mit Wasser, 1%iger Sodalösung und nochmals mit Wasser aus. Der Rückstand wird in einer Mischung von gleichen Teilen Alkohol und Aceton gelöst und mit Entfärbungskohle 2 Std. unter Rückflußkühlung erhitzt. Die erkaltete filtrierte Lösung rührt man in Eiswasser ein, filtriert die entstehende Fällung ab, wäscht mit Wasser und trocknet. Dieses Reinigungsverfahren durch Umfällung wird zweckmäßig noch 2mal

wiederholt. Zum Schluß muß die Dibenzoylverbindung 2mal aus Aceton umkristallisiert werden.

Ausbeute: 1,6 g = 60% der Theorie.

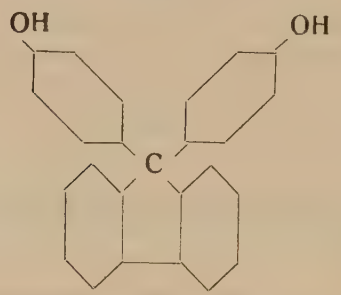
Schmelzpunkt: 216° korr.

0,04276 g Substanz; 0,1374 g CO_2; 0,0212 g H_2O.

$C_{35}H_{28}O_5$. Ber. C 79,55; H 5,30.

Gef. C 79,29; H 5,02.

4,4'Bisoxyphenyl-9-Fluoren.



Aus Fluorenon und Phenol mit gasförmiger Salzsäure als Kondensationsmittel [25]).

18 g Fluorenon werden in 29 g geschmolzenes Phenol eingetragen. Die Mischung fällt man in eine Glasstöpselflasche und leitet einen trockenen Chlorwasserstoffstrom bis zur Sättigung ein. Die Flasche wird gut verschlossen für 10 Tage einer Temperatur von 40° ausgesetzt, wobei man die Flasche täglich gut durchschüttelt. Sodann muß das Kondensationsprodukt zerkleinert und 5mal mit je 2 l Wasser ausgekocht werden. Nach Lösen des Rückstandes in 10%iger Natronlauge wird filtriert und

25) Underwood u. Kochmann, Journ. Americ. Soc. **45**, 3071—77 (1923); Graebe u. Aubin, Ann. **247**, 237 (1880); I. Smedley, Journ. Chem. Soc. London **87**, 1249—55.

das Filtrat mit 10%iger Salzsäure angesäuert. Die entstehende Fällung filtriert man ab, wäscht mit Wasser nach und trocknet. Die getrocknete Fällung wird in einer Mischung von 65% Aceton und 35% Alkohol aufgenommen und 2 Std. mit aktiver Kohle unter Rückflußkühlung gekocht. Die erkaltete filtrierte Lösung läßt man in Eiswasser eintropfen und kocht die Fällung gut mit Wasser aus. Dieses Reinigungsverfahren durch Umfällen aus Alkohol-Aceton wird 4mal wiederholt.

Die Substanz ist leicht löslich in Aceton und Eisessig, schwerer in Alkohol, hingegen fast unlöslich in Wasser.

Ausbeute: 21 g = 60% der Theorie.

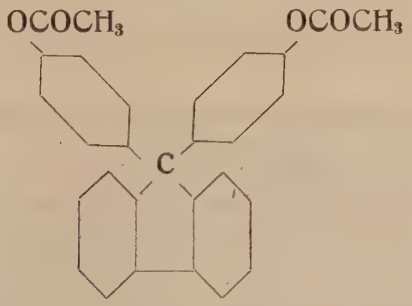
Schmelzpunkt: 215° korr.

0,04531 g Substanz; 0,1420 g CO_2; 0,0210 g H_2O.

$C_{25}H_{18}O_2$. Ber. C 85,71; H 5,14.

Gef. C 85,47; H 5,19.

4,4'Diacetyl-bisoxyphenyl-9-fluoren.



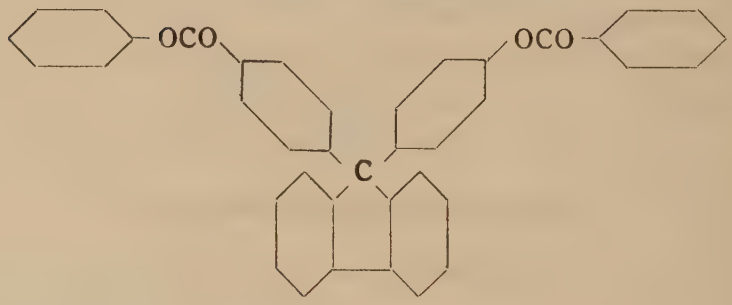
Aus 4,4'Bisoxyphenyl-9-fluoren und Acetylchlorid.

1,75 g 4,4'Bisoxyphenyl-9-fluoren werden in 20 g Pyridin gelöst und zur Acetylierung unter guter Eiskühlung tropfenweise mit 3 g Acetylchlorid versetzt. Nach 24stündigem Stehen rührt man die Pyridinlösung in 1 l kalte 5%ige Schwefelsäure ein. Der entstandene Niederschlag

wird abfiltriert und gut mit Wasser gewaschen. Den getrockneten Filterrückstand kristallisiert man 3mal aus Toluol um. Die aus Toluol ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, mit Pentan gewaschen und im Vakuumexsiccator über Paraffinschnitzeln getrocknet.

Ausbeute: 1,5 g = 70% der Theorie.
Schmelzpunkt: 295,5—297,5° korr.
0,05295 g Substanz; 0,1552 g CO_2; 0,0239 g H_2O.
$C_{29}H_{22}O_4$. Ber. C 80,18; H 5,07.
Gef. C 79,92; H 5,05.

4,4'Dibenzoyl-bisoxyphenyl-9-fluoren.

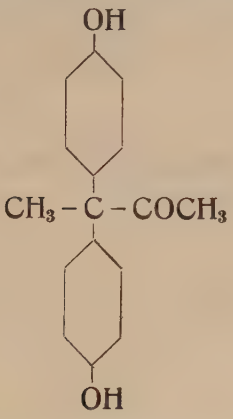


Aus 4,4'Bisoxyphenyl-9-fluoren und Benzoylchlorid.

1,75 g 4,4'Bisoxyphenyl-9-fluoren, in 20 g Pyridin gelöst, werden unter guter Eiskühlung tropfenweise mit 2 g Benzoylchlorid versetzt. Nach 15stündigem Stehen muß das Reaktionsprodukt zur Vervollständigung der Umsetzung 3 Std. auf dem Wasserbad erhitzt werden. Die erkaltete Pyridinlösung wird in 1 l 5%ige Schwefelsäure eingerührt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, zunächst mit Wasser, dann mit 1%iger Sodalösung und zum Schluß nochmals mit Wasser gewaschen. Anschließend wird die Verbindung durch 2maliges Umkristallisieren aus Alkohol-Aceton vollends gereinigt.

Ausbeute: 2 g = 71% der Theorie.
Schmelzpunkt: 207° korr.
0,05012 g Substanz; 0,1541 g CO_2; 0,0209 g H_2O.
$C_{39}H_{26}O_4$. Ber. C 83,87; H 4,66.
Gef. C 83,89; H 4,67.

4,4'Bisoxyphenyl-acetyl-methyl-methan.



Aus Diacetyl und Phenol mit Zinntetrachlorid als Kondensationsmittel.

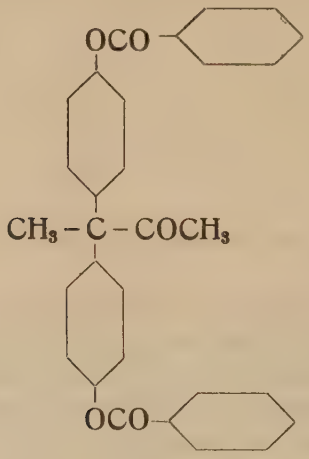
12,9 g Diacetyl werden in 47 g geschmolzenes Phenol eingetragen, mit 40 g Zinntetrachlorid versetzt und 4 Std. im Ölbad auf 110° erhitzt. Die erkaltete Schmelze wird 5mal mit je 2 l verdünnter Salzsäure ausgekocht. In 10%iger Natronlauge läßt sich der Rückstand lösen, worauf man die Lösung filtriert. Beim Ansäuern des Filtrats mit 10%iger Salzsäure entsteht ein dunkel gefärbter Niederschlag, den man abtrennt und gut mit Wasser wäscht. Der getrocknete Niederschlag wird in einem Gemisch von gleichen Teilen Alkohol und Aceton gelöst und mit aktiver Kohle 3 Std. unter Rückflußkühlung erhitzt. Nach dem Erkalten wird die vorher filtrierte Lösung in Eiswasser eingetropft, die entstehende Fällung abfiltriert und gut mit

Wasser gewaschen. Dieses Reinigungsverfahren muß 2mal wiederholt werden. Nach anschließendem 2maligem Umkristallisieren aus heißem Wasser ist die Verbindung rein.

Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol, Aceton, Methanol und Eisessig, schwerer in heißem Wasser.

Ausbeute: 13 g = 33% der Theorie.
Schmelzpunkt: 128°.
0,0494 g Substanz; 0,1354 g CO_2; 0,02782 g H_2O.
$C_{16}H_{16}O_3$. Ber. C 75,00; H 6,25.
Gef. C 74,75; H 6,30.

4,4'Dibenzoyl-bisoxyphenyl-acetyl-methyl-methan.



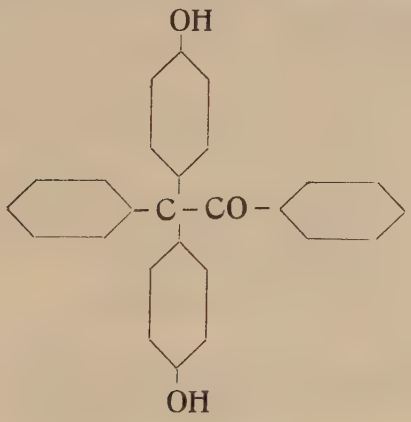
Aus 4,4'Bisoxyphenyl-acetyl-methyl-methan und Benzoylchlorid.

Die Lösung von 1,28 g 4,4'Bisoxyphenyl-acetyl-methyl-methan in 20 g Pyridin versetzt man nach und nach mit 2 g Benzoylchlorid, wobei auf gute Kühlung durch Eis geachtet werden muß. Die Pyridinlösung wird nach 12stündigem Stehen zur Vervollständigung der Umsetzung

3 Std. auf dem Wasserbad erhitzt und nach dem Erkalten in 1 l kalte 5%ige Schwefelsäure eingerührt. Den harzigen Niederschlag kocht man mit Wasser, dann mit 1%iger Sodalösung und zum Schluß nochmals mit Wasser aus, um ihn dann in Aceton zu lösen und mit Entfärbungskohle 2 Std. unter Rückflußkühlung zu kochen. Dann wird heiß filtriert und zur Kristallisation stehen gelassen. Nach 3maliger Umkristallisation aus Aceton ist die Verbindung rein.

Ausbeute: 1,9 g = 81% der Theorie.
Schmelzpunkt: 149° korr.
0,0537 g Substanz; 0,1527 g CO_2; 0,0252 g H_2O.
$C_{30}H_{24}O_5$. Ber. C 77,58; H 5,17.
Gef. C 77,55; H 5,26.

4,4'Bisoxyphenyl-benzoyl-phenyl-methan.



Aus Benzil und Phenol mit gasförmiger Salzsäure als Kondensationsmittel [26]).

21 g Benzil und 47 g Phenol schmilzt man in einer

26) v. Liebig, Ann. **360**, 200, 206, 210.

Glasstöpselflasche auf dem Wasserbad zusammen und sättigt die Schmelze mit einem trockenen Chlorwasserstoffstrom. Dann wird die gut verschlossene Flasche 14 Tage auf 40° erhitzt. Danach hat sich eine dunkelrote, zähflüssige Masse gebildet, die 5 mal mit je 2 l Wasser ausgekocht werden muß. Den Rückstand löst man in 10%iger Salzsäure, filtriert die Lösung und tropft in 10%ige Salzsäure ein. Die sich bildende Fällung wird nun abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Den getrockneten Filterrückstand löst man in einer Mischung von gleichen Teilen Alkohol und Aceton und kocht unter Rückflußkühlung 3 Std. mit aktiver Kohle. Die erkaltete filtrierte Lösung wird in Eiswasser getropft und der entstehende Niederschlag nach der Absaugung gut mit Wasser gewaschen. Dieses Reinigungsverfahren wiederholt man zweckmäßig noch 2 mal. Da das Kondensationsprodukt noch immer rötlich gefärbt ist, wird es aus Nitrobenzol, dann aus verdünnter Essigsäure und endlich 3 mal aus Toluol umkristallisiert. Die aus Toluol ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, mit Pentan gut gewaschen und im Vakuumexsiccator über Paraffinschnitzeln getrocknet. Das Präparat muß unter Luftabschluß aufbewahrt werden, da es sich an der Luft schnell rosa verfärbt.

Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol, Aceton, Methanol und Eisessig, schwerer in Toluol, Nitrobenzol, dagegen fast unlöslich in Wasser.

Ausbeute: 31 g = 82% der Theorie.

Schmelzpunkt: 213° korr.

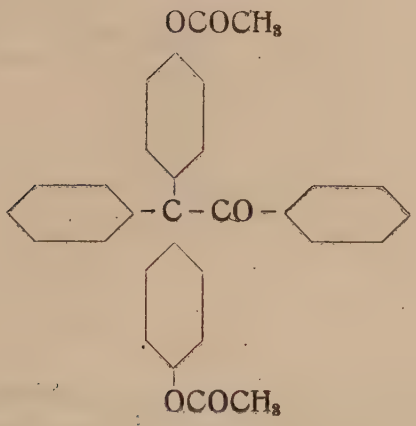
0,0515 g Substanz; 0,15475 g CO_2; 0,0242 g H_2O.

$C_{26}H_{20}O_3$. Ber. C 82,10; H 5,26.

Gef. C 81,96; H 5,26.

4,4'Diacetyl-bisoxyphenyl-phenyl-benzoyl-methan.

Aus 4,4'Bisoxyphenyl-phenyl-benzoyl-methan und Acetylchlorid.



1,9 g 4,4'Bisoxyphenyl-phenyl-benzoyl-methan werden in 20 g Pyridin gelöst und unter guter Eiskühlung tropfenweise mit 2 g Acetylchlorid versetzt. Nach 12—15stündigem Stehen rührt man die Pyridinlösung in 1 l kalte 5%ige Schwefelsäure ein. Die entstehende harzige Fällung wird 3 mal mit je 1 l Wasser ausgekocht und anschließend 3 mal aus Alkohol-Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 1,8 g = 77% der Theorie.

Schmelzpunkt: 172° korr.

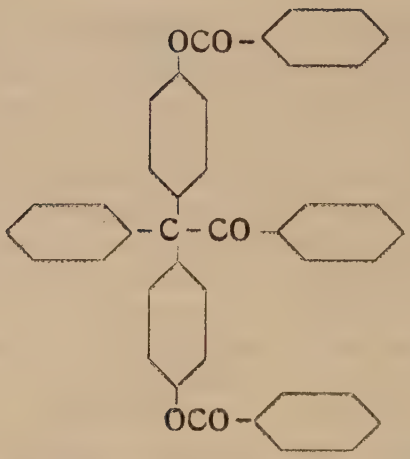
0,05129 g Substanz; 0,1465 g CO_2; 0,0232 g H_2O.

$C_{30}H_{24}O_5$. Ber. C 77,58; H 5,17.
Gef. C 77,48; H 5,06.

4,4'Dibenzoyl-bisoxyphenyl-benzoyl-phenyl-methan.

Aus 4,4'Bisoxyphenyl-benzoyl-phenyl-methan und Benzoylchlorid.

1,9 g 4,4'Bisoxyphenyl-benzoyl-phenyl-methan, in 20 g Pyridin gelöst, versetzt man unter guter Eiskühlung tropfenweise mit 2 g Benzoylchlorid. Nach 12stündigem



Stehen muß das Reaktionsprodukt zur Vervollständigung der Umsetzung 3 Std. auf dem Wasserbad erhitzt werden. Die erkaltete Pyridinlösung wird vorsichtig in 1 l 5%ige Schwefelsäure eingerührt und der entstehende Niederschlag mit Wasser, dann mit 1%iger Sodalösung und wiederum mit Wasser ausgekocht. Den Rückstand löst man in einer Mischung von 90% Alkohol und 10% Aceton und kocht mit Entfärbungskohle 3 Std. unter Rückflußkühlung. Nach dem Eintropfen der erkalteten filtrierten Lösung in Eiswasser wird die entstehende Fällung abfiltriert und gut mit Wasser gewaschen. Den getrockneten Filterrückstand kristallisiert man 3 mal aus Alkohol-Aceton um.

Ausbeute: 2,4 g = 80% der Theorie.

Schmelzpunkt: 92° korr.

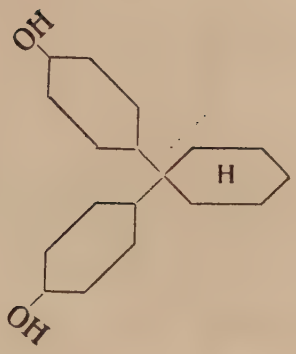
0,0508 g Substanz; 0,1518 g CO_2; 0,0222 g H_2O.

$C_{40}H_{28}O_5$. Ber. C 81,63; H 4,76.
Gef. C 81,53; H 4,89.

4,4'Bisoxyphenyl-cyclohexan.

Aus Cyclohexanon und Phenol mit gasförmiger Salzsäure als Kondensationsmittel [27]).

27) Jul. v. Braun, Ann. 472, 1—89.



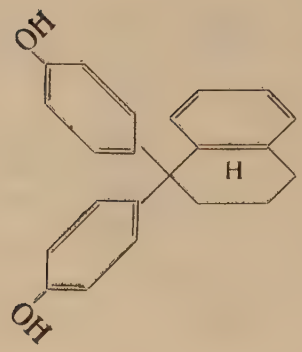
10 g Cyclohexanon und 28 g Phenol werden in einer Glasstöpselflasche zusammen geschmolzen, mit gasförmiger Salzsäure gesättigt und 14 Tage lang unter häufigem Umschütteln auf 40° erhitzt. Nach Ablauf dieser Frist muß das Kondensationsprodukt 5 mal mit je 2 l Wasser ausgekocht werden, um das überschüssige Phenol und die unverbrauchte Salzsäure zu entfernen. Den Rückstand löst man in 10%iger Natronlauge, filtriert die Lösung und rührt sie in überschüssige 10%ige Salzsäure ein. Die sich bildende Fällung wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der getrocknete Filterrückstand muß noch 3 mal aus Methanol umkristallisiert werden.

Die Substanz ist leicht löslich in Aceton und Eisessig, schwerer in Methanol, fast unlöslich hingegen in Wasser.

Ausbeute: 21 g = 80% der Theorie.
Schmelzpunkt: 181° korr.
0,04958 g Substanz; 0,1462 g CO_2; 0,0329 g H_2O.
$C_{18}H_{20}O_2$. Ber. C 80,60; H 7,46.
Gef. C 80,46; H 7,43.

4,4'Bisoxyphenyl-α-tetralin.

Aus α-Tetralon und Phenol mit gasförmiger Salzsäure als Kondensationsmittel.



Man schmilzt in einer Glasstöpselflasche 15 g α-Tetralon mit 30 g Phenol zusammen und leitet gasförmige Salzsäure bis zur Sättigung ein. Die gut verschlossene Flasche wird 3 Wochen unter häufigem Umschütteln bei 40° in einem Lichtbad stehen gelassen. Nach dieser Zeit kocht man das Kondensationsprodukt 5 mal mit je 2 l Wasser aus, um die überschüssige Salzsäure und das unverbrauchte Phenol zu entfernen, löst den Rückstand in 10%iger Natronlauge und filtriert die Lösung. Das Filtrat wird mit 10%iger Salzsäure angesäuert, die entstehende Fällung abgetrennt und gut mit Wasser gewaschen. Den getrockneten Filterrückstand löst man in Methanol und kocht 3 Std. mit Entfärbungskohle unter Rückflußkühlung. Nach dem Erkalten wird die filtrierte Lösung in Eiswasser eingetropft. Die Fällung wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und nach guter Trocknung noch 2 mal in derselben Weise aus Methanol umgefällt.

Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol, Aceton, Methanol und Eisessig, jedoch fast unlöslich in Wasser.

Ausbeute: 1,26 g = 4% der Theorie.

Schmelzpunkt: 203° korr.

0,04875 g Substanz; 0,14955 g CO_2; 0,0286 g H_2O.

$C_{22}H_{20}O_2$. Ber. C 83,54; H 6,47.

Gef. C 83,68; H 6,57.

Vorstehende Dissertation wurde auf Anregung und unter Leitung von Herrn Professor Dr. H. P. Kaufmann Münster i. W. durchgeführt.

Es sei mir gestattet, dafür meinen ergebensten Dank zum Ausdruck zu bringen.

Lebenslauf.

Am 21. Juli 1885 wurde ich, Friedrich Brauch, als Sohn des Kaufmanns Peter Brauch und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Vogel in Böbingen (Pfalz) geboren. Nach Besuch der Volksschule daselbst und des Realgymnasiums in Mannheim trat ich am 1. Februar 1903 als Apothekerpraktikant in die Untere Apotheke in Edenkoben (Pfalz) ein. Nach dreijähriger Lehrzeit bestand ich am 27. März 1906 in Speyer das Vorexamen. Nach einjähriger Assistententätigkeit in der Adler-Apotheke in Neustadt-Haardt bezog ich im Sommer-Semester 1907 die Universität München, woselbst ich am 21. Mai 1909 das pharmazeutische Staatsexamen bestand. Von da bis zum 30. Juni 1910 war ich nochmals in der Adler-Apotheke in Neustadt-Haardt und dann bis 1. April 1914 in der Stern-Apotheke in Mannheim als angestellter Apotheker tätig. Die Approbation als Apotheker erhielt ich am 6. August 1911. Seit 1. Oktober 1914 habe ich die käuflich erworbene Alte Apotheke in Dortmund-Hörde inne.

Vom Winter-Semester 1935/36 bis zum Sommer-Semester 1937 führte ich an der Universität Münster unter Anleitung von Herrn Professor Dr. H. P. Kaufmann vorliegende Arbeit aus.

Meine Lehrer waren die Herren Professoren: Kaufmann, Mevius, Senftleben.